

Iatrogenias

PUVASOL: ¿la fuerza de la costumbre? Reflexiones y propuestas en consideración a tres casos iatrógenos

Eduardo David Poletti,* Rocío Muñoz Sandoval,** Génesis Stephanie Escobedo Terrones,*** Efraín Isael Alcalá Dávila***

RESUMEN

Los psoralenos son fármacos de utilidad demostrada desde tiempos inmemoriales. El uso paralelo de la luz ultravioleta como tratamiento sinergizante ha sufrido modificaciones a través de los años y en función del nuevo entorno del planeta; es decir, del sobrecalentamiento de la superficie terrestre unido a hábitos poblacionales de mayor riesgo por el aumento a la exposición a la luz solar y la fotoprotección incorrecta. A través de tres casos clínicos que manifestaron reacciones eczematosas fototóxicas, se ilustra la conveniencia de revisar las serias limitaciones actuales para prescribir la modalidad PUVASOL. Se recomienda abundar más en las formas de enseñanza actual de la fototerapia desde el nivel de pregrado.

Palabras clave: fotoquimioterapia, psoralenos, PUVA, PUVASOL.

ABSTRACT

Psoralens are drugs whose usefulness has been demonstrated a long time ago. The parallel use of ultraviolet light as synergizing treatment, has suffered modifications through the years and because of the new planet environment with global warming of Earth's surface, together with people's higher risk habits, with greater sun exposure and incorrect sun protection. Through three clinical cases which presented eczematous phototoxic reactions, we illustrate the convenience of revising the serious current limitations to keep prescribing PUVASOL. It is recommended to abound in the way phototherapy is currently taught at all levels.

Key words: photochemotherapy, psoralens, PUVA, PUVASOL.

Los psoralenos forman parte de un grupo de compuestos denominados furocumarinas tricíclicas, cuya estructura consiste en un núcleo benzo-2-pirona (cumarina) unido a un anillo de furano en las posiciones 6, 7.¹ Los psoralenos que existen

en la actualidad son: 8-metoxipsoraleno (8-MOP, el más utilizado), 5-MOP (bergapteno) y 3-MOP (trioxaleno).² Se indica tomar el 8-MOP dos horas antes de la sesión, en el caso de la forma cristalina, y hora y media antes en la forma líquida. Esta última origina picos séricos superiores, más rápidos y de mayor reproducibilidad con respecto a la formulación cristalina.³ El 3-MOP y el 5-MOP inducen menor incidencia de fototoxicidad, intolerancia gástrica y prurito que el 8-MOP, circunstancia que ha justificado su preferencia en diversos países.^{4,5}

La terapia con psoralenos y luz ultravioleta A (PUVA) se fundamenta en la interacción entre la radiación ultravioleta A y un fármaco fotosensibilizante (que en este caso es el psoraleno tópico o sistémico); para que sea eficaz la radiación incidente, debe ser absorbida por un sitio de destino o un cromóforo en la piel, que en la fototerapia es endógeno y en la fotoquimioterapia (PUVA) debe administrarse (exógeno).⁶

Las modalidades de PUVA son: vía oral (sola o combinada con otro fármaco, por ejemplo retinoides o

* Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía. Profesor de práctica clínica de medicina interna y dermatología, Centro Biomédico de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. Profesor de propeútica clínica, Universidad Cuauhtémoc.

** Médica y asesora en investigación clínica en Dermanorte del Bajío, Aguascalientes, Aguascalientes.

*** Estudiante de medicina, Centro Biomédico de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Correspondencia: Dr. Eduardo David Poletti.
drpoletti@dermanorte.com.mx

Este artículo debe citarse como: Poletti ED, Muñoz-Sandoval R, Escobedo-Terrones GS, Alcalá-Dávila EI. PUVASOL: ¿la fuerza de la costumbre? Reflexiones y propuestas en consideración a tres casos iatrógenos. Dermatol Rev Mex 2010;54(4):222-227.

www.nietoeditores.com.mx

Re-PUVA) y vía tópica (en baño: “balneo-PUVA”, en tintura: “paint-PUVA”, en fórmulas preparadas como loción o crema: “PUVA-cream”), que para ser activadas requieren una fuente de irradiación con luz ultravioleta.⁷ El acrónimo PUVASOL hace referencia a la prescripción del psoraleno en cualquiera de las vías de administración, y a la exposición al sol como fuente directa de irradiación.⁸ El espectro terapéutico de PUVA tiene un pico en las longitudes de onda situadas entre 320 y 355 nm, mientras que el espectro de emisión de la mayor parte de las unidades de UVA se encuentra entre 350 y 355 nm. Esta combinación condiciona reacciones fototóxicas repetidas y controlables.^{3,4,6-8}

CASOS CLÍNICOS

Se describen tres casos de pacientes con vitíligo diseminado, que luego de haber recibido alguna forma de PUVASOL acudieron a consulta por eccema fototóxico agudo.

Caso 1

Paciente masculino de 56 años de edad, con fototipo III y antecedentes de vitíligo diseminado de más de siete años de evolución. Había sido tratado con medicina alternativa y homeopatía. Le prescribieron 10 mg de 8-metoxipsoraleno (Dermox) por vía oral, a razón de tres tabletas por ocasión, y exponerse a la luz solar en la azotea de su casa durante un intervalo no mayor a diez minutos, dos o tres veces por semana, “antes del mediodía”. Luego de la tercera exposición, el paciente fue llevado por sus familiares a consulta debido a que sufrió una erupción extendida desde la piel cabelluda hasta el dorso de las manos (Figuras 1 a 4).

Caso 2

Mujer de 38 años de edad, ama de casa, multigesta, con fototipo II; no usaba ningún método de planeación familiar específico y recientemente había sido diagnosticada con diabetes mellitus tipo 2. En los 18 meses anteriores le aparecieron manchas hipo y acrónicas que se diseminaron rápidamente. Días antes había acudido a consulta endocrinológica en donde se le inició manejo contra el descontrol glucémico y se le prescribió metoxsaleno-ammoidin (Meladinina) a dosis de dos tabletas por ocasión, y que se expusiera luego al sol del mediodía durante un tiempo no mayor a 15 minutos. Después de la tercera sesión ex-



Figura 1. Paciente con reacción fototóxica aguda y diseminada —con mayor afección desde la piel cabelluda hasta las extremidades superiores— debida a PUVASOL.



Figura 2. Mismo paciente con edema y eritema en V en el escote, los brazos y los antebrazos.

perimentó prurito, ardor, edema y eritema diseminados, sobre todo en la región facial (Figuras 5 y 6).



Figura 3. Vista cercana del edema de la mano hasta las puntas de los dedos y el antebrazo derecho, con extensas flictenas y eritema marginal superpuesto a lesiones acrómicas de vitiligo.



Figura 4. Mismo paciente; se observa la afección extendida a toda la piel cabelluda, la región frontal y el escote.

Caso 3

Un paciente del sexo masculino de 71 años de edad que trabajaba como taxista en turnos variables, con hiper-



Figura 5. Lesiones acrómicas por vitiligo en una mujer con inicio reciente de la terapia PUVASOL; sufrió, además, eritema y edema intensos en sitios expuestos a la luz.



Figura 6. Afección facial ("en vespertilio") de la misma paciente.

tensión arterial de dos años de evolución controlada con ibesartán e hidroclorotiazida, refirió tener vitiligo en 30% de la superficie corporal desde tres años antes. Su piel era

fototipo III. El dermatólogo le había prescrito Meladinina (metoxsaleno-amoidina) en pomada, con la indicación de que se expusiera al sol el fin de semana por un tiempo no mayor a 30 minutos, sin otra especificación. Un día después de su última exposición sufrió eritema, ardor, dolor y enrojecimiento diseminados (Figuras 7 a 9). Nunca había tenido erupciones parecidas.

Se trató a los tres pacientes con prednisona, desloratadina, analgésicos orales, emolientes e hidrocortisona tópica. Al primer paciente se le aplicaron recubrimientos con apósitos hidrocoloides oclusivos debido a la extensión de las ampollas. En un promedio de 7 a 10 días desaparecieron el dolor, el prurito, las ampollas y el eritema. Dos de los pacientes continuaron en tratamiento con protocolo específico para fototerapia UVB de banda estrecha, en cabina.

DISCUSIÓN

La fototerapia es un importante campo terapéutico que surgió en 1925 a partir de las propuestas de Goeckerman, en las que combinaba el alquitrán de hulla con irradiación para el tratamiento de la psoriasis.^{6,8} En la década de 1970, comenzó a tener en la modalidad PUVA un referente de su probada eficacia para tratar la psoriasis, gracias a las investigaciones de Parrish y colaboradores.⁹

Poco a poco fueron surgiendo otras formas de fototerapia: radiación ultravioleta de longitud de onda B (UV-BB), de banda ancha, UVB1 o de banda estrecha (UVB-BE), terapia UVA-1, fotoféresis, terapia fotodinámica y láser excímero.^{6,7} En particular en los casos de vitíligo, una de



Figura 7. Afección facial casi total, con edema y eritema intensos que se extienden hasta el cuello y el escote.



Figura 8. En una vista lateral, se observan lesiones acrómicas por vitíligo y otras secundarias a la reacción fototóxica, luego de que el paciente se aplicó psoraleno tópico y se expuso a la luz solar.



Figura 9. Otra vista del mismo paciente tomada 24 horas después de la exposición a PUVASOL, que muestra lesiones que se extienden hasta la parte alta del tronco anterior.

las indicaciones clásicas es la terapia PUVA, y las dosis de psoraleno y de irradiación son menores que las que se administran en la psoriasis.^{10,11} Justamente el uso médico de los psoralenos contenidos en plantas (*ammi majus Laenneus*) fue el primer antecedente de ese tratamiento, y se remonta aproximadamente al año 1500 aC, en el antiguo Egipto.^{6,8}

Aún sigue sin precisarse el mecanismo por el cual el tratamiento con UVA o UVB produce repigmentación, pero se postula que puede ocurrir de la siguiente forma:³⁻⁷ 1) al aumentar el número de melanocitos funcionales como resultado de mitosis o por activación de melanocitos latentes en la epidermis y anexos; 2) al inducir la hipertrofia de los melanocitos e incrementar la arborización de sus dendritas (melanogénesis); 3) al potenciar el desarrollo y la melanización de los melanosomas, así como la transferencia de los melanosomas a los queratinocitos; 4) al estimular la actividad de la tirosinasa; 5) al intensificar la migración de melanocitos activados desde los apéndices cutáneos (sobre todo en zonas pilosas); y 6) al generar una población de células supresoras que inhiben el estímulo de destrucción melanocítica durante la terapia.

Si luego de 24 a 30 sesiones existe evidencia de repigmentación, el tratamiento continúa administrándose incluso durante un año (se considera como dintel de seguridad un máximo de 150 a 200 sesiones en toda la vida).^{12,13} Aproximadamente 80% de los pacientes experimentarán algún grado de repigmentación, e incluso 75% pueden tener recaídas de magnitud variable en un intervalo de uno o dos años.^{14,15} Según la evolución de cada individuo, puede decidirse el cambio a otras terapias como UVB, que para muchos, *vis a vis*, es mejor que PUVA.¹⁶⁻¹⁸ Las respuestas óptimas se obtendrán en individuos de fototipos III a V, en niños (mayores de 13 años, preferentemente),¹⁹ y en determinadas localizaciones como la cara, el tronco y la región proximal de las extremidades. En estudios retrospectivos se ha observado repigmentación completa o casi completa en una cuarta parte de los pacientes, por lo que deben seleccionarse de manera cuidadosa, e informarles con exactitud las expectativas de respuesta.^{12,13,18} Recientemente, y por sus menores efectos adversos, la fototerapia con luz UVB-BE (UVB1) ha cobrado notable preeminencia para este fin.¹⁷⁻²⁰

Los tres casos descritos fueron diagnosticados con vitíligo diseminado, y tratados con alguna forma de PUVA-SOL. El común denominador fue la falta de información

precisa sobre cómo debían ser las sesiones, y las limitaciones y riesgos de los tratamientos. Desafortunadamente no hay estudios sobre las indicaciones de PUVASOL, aunque es frecuente que lo prescriban los dermatólogos.

Consideraciones prácticas

En un reconocido texto dermatológico, entre cuyos autores principales se encuentra Torres-Lozada,²¹ se cita y se justifica la aplicación de PUVASOL con el siguiente argumento: “Prescríbase donde el sol es abundante y donde se carece de fuentes de luz artificial”. Más adelante, uno de los párrafos dice: “La dosis de exposición se incrementa cinco minutos cada semana, hasta un máximo de 45 minutos en cada lado”.

Aunque en general los tratamientos fototerapéuticos se consideran seguros, su aplicación no está exenta, al igual que ocurre con cualquier alternativa terapéutica, de efectos secundarios a corto y largo plazo. Con esto puede afirmarse que el tiempo de exposición a la irradiación y el entorno donde se efectuará el tratamiento con PUVASOL son determinados de manera arbitraria y subjetiva, lo que lleva implícito el riesgo de sobreexposición. La luz que llega diariamente a la superficie del planeta procedente de la irradiación solar se modifica en función de diversas variables, entre las que destacan:^{3,4,6,22,23} 1) el conocido como “ángulo solar”, variable en función del horario cotidiano. En sentido práctico, a menor sombra de la silueta corporal, mayor riesgo; 2) la estación del año; 3) la latitud; 4) la altitud sobre el nivel del mar; y 5) la contaminación atmosférica, específicamente la concentración de ozono atmosférico, la presencia de nubes y el grado de polución.

En ese mismo texto se afirma: “Cuando el cielo está nublado, la cantidad de luz UV puede variar; por ello, se le pide al paciente saltar una dosis”. Teóricamente, estos factores deberían ser conocidos con más precisión por el dermatólogo tratante y el paciente, con el fin de determinar la duración recomendable de la exposición a la luz del sol para la fototerapia ultravioleta natural.

No ha podido elaborarse un método exacto para cuantificar de manera práctica y diaria los tiempos de exposición en el tratamiento con PUVASOL.

Con esta terapia existe riesgo de sufrir afectación ocular. En las tres capas corneales y en el cristalino (regiones subcapsular posterior y del núcleo), los fotoaductos derivados del metabolismo psoralénico pueden inducir

daño crónico y permanente.²⁴⁻²⁶ La degeneración macular temprana y las anomalías en el reflejo de adaptación de la mácula del disco óptico se manifiestan en proporción directa con la edad y el tiempo de uso del citado fármaco.²⁷⁻²⁹ La seguridad del paciente estriba, con mucho, en la vigilancia en cada sesión por parte de una enfermera fototerapeuta o del médico tratante, con asesoría reiterativa (por ejemplo, si recibe psoraleno, tendrá que saber usar lentes específicos antes, durante y después de cada sesión). Dicha seguridad es muy limitada en los casos de tratamiento con PUVASOL.

CONCLUSIÓN

La fototerapia y todas sus modalidades son herramientas terapéuticas que no han sido explotadas de forma muy precisa. La primera es un tratamiento seguro, aunque no exento de efectos secundarios a corto y largo plazo, plenamente establecidos en la terapia PUVA. Afrontar estos problemas, en caso de que se produzcan, es un reto para el dermatólogo, que tendrá una importante labor de prevención de las enfermedades que se deriven de su uso. El tratamiento con PUVA, dada su versatilidad y fácil acceso, es un referente de aprobación internacional; sin embargo, el prescribir PUVASOL “por costumbre”, como se ha venido haciendo, suena a empirismo, y sus consecuencias ya están a la vista.

REFERENCIAS

1. Wolverton SE. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007;p:978-988.
2. Brunton LL, Lozano JS, Parker KL. Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11^a ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana, 2007;pp:1687-1688.
3. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser P. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. 1^a ed. Berlín: Springer-Verlag, 2001;p:54-65; 371-380.
4. Morison WL. *Phototherapy and photochemotherapy of skin disease*. 3rd ed. Baltimore: Taylor & Francis, 2005;p:3-37,47-65,123.
5. Melski JW, Tannenbaum L, Parrish JA. Oral methoxalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977;68:328-335.
6. Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology*. 1^a ed. Nueva York: Informa Healthcare, 2007;p: 2-54; 348-358.
7. Carrascosa JM. Fototerapia y fotoquimioterapia. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95:259-284.
8. Roelandts R. The history of phototherapy: Something new under the sun? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:926-930.
9. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tannebaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and long-wave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974;291:1207-1211.
10. Zanolli M, Feldman SR, Clark AR, Fleischer AB. *Phototherapy, treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses*. 1^a ed. Nueva York: The Parthenon Publishing Group, 2000; 7-9, 62-75, 149-155.
11. British Photodermatology Group. *British Photodermatology Group guidelines for PUVA*. *Br J Dermatol* 1994;130:246-255.
12. Halder RM, Young C. New and emerging therapies for vitiligo. *Dermatol Clin* 2000;18:79.
13. Kovac SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:647-666.
14. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, et al. Guidelines for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008;159:1051-1076.
15. Shaffrali FCG, Gawkrödger DJ. Management of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:575-579.
16. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D. Psoralen and ultraviolet A and narrow-band ultraviolet B in inducing stability in vitiligo, assessed by vitiligo disease activity score: an open prospective comparative study. *JEADV* 2007;21:1381-1385.
17. Carrascosa JM, Sàbat M. Nuevas tendencias en la fototerapia del vitiligo. *Piel* 2002;17:97-100.
18. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:245-253.
19. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, et al. Guidelines of care for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:620-626.
20. Ersoy-Evans S, Altaykan A, Sahin S. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol* 2008;2:1-7.
21. Taylor C, Taneja A. Vitiligo y síndromes asociados. En: Torres-Lozada V, Camacho FM, Mihm MC, Sober A, Sánchez-Carpintero I, editores. *Dermatología Práctica Iberoamericana*. 1^a ed. Ciudad de México: Nieto Editores, 2005;p:705-718.
22. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist AS, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 7^a ed. Nueva York: McGraw-Hill Medical, 2008;p:616-622, 809-810; 2243-2262.
23. Bologna JL, Jorizzo RP, Rapini, et al. *Dermatology*. 2nd ed. London: Mosby-Elsevier, 2008;p:919, 2053-2069.
24. Doria R, Bhargava R. A study of ocular findings in vitiligo patients treated with PUVASOL. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1991;57:135-137.
25. Cox NH, Jones SK, Downey DJ, Tuyp EJ, et al. Cutaneous and ocular side effects of oral photochemotherapy: results of an 8 year follow up study. *Br J Dermatol* 1987;116:145-152.
26. Fenton DA, Wilkinson JD. Dose related visual defects in the patients receiving PUVA therapy. *Lancet* 1933;1:1106.
27. Pedis Leftick A, Crylin MN, Solomon LM. Cataracts in a patient with vitiligo who received photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1979;115:1253-1254.
28. Carrascosa Carrillo JM, Rodríguez-Caruncho C. Efectos adversos de la fototerapia: clínica y manejo. *Piel* 2008;23(8):447-452.
29. Stern RS, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Ocular findings in patients treated with PUVA. *J Invest Dermatol* 1985;85:269-273.