

Terapia fotodinámica

Terapia fotodinámica

Clara Inés Ortiz Serrano

RESUMEN

La terapia fotodinámica corresponde a una nueva modalidad terapéutica para el tratamiento de patologías premalignas, malignas y algunas inflamatorias de la piel, utilizando la generación de radicales libres de oxígeno a partir de la interacción de un fotosensibilizador con una fuente de luz apropiada. Se revisaron los diferentes fotosensibilizadores, fuentes de luz, mecanismo de acción y patologías en las cuales se ha utilizado.

Palabras clave: terapia fotodinámica, ácido 5-aminolevulínico.

INTRODUCCIÓN

Se define como terapia fotodinámica el tratamiento de patologías a través de la generación de radicales libres de oxígeno, generados a partir de la interacción de la luz con un fotosensibilizador.^{1,2} Inicialmente se administra el fotosensibilizador en forma tópica o sistémica, y luego los sitios a tratar se exponen a la fuente de luz.

FOTOSENSIBILIZADORES

Dentro de los fotosensibilizadores que se han utilizado en dermatología se encuentran: derivados de la hematoporfirina (HDP), porfimer sódico (Photofrin), ácido 5-aminolevulínico (ALA), derivados de benzoporfirinas (BPD), tin-etil-etioipurina (SnET2) y monoaspartil clorine 6.¹

Porfimer sódico

Es una mezcla compleja de éteres y ésteres oligoméricos de hematoporfirina, que se administra en forma intravenosa a dosis de 0.5-2.0 mg/kg. Luego de la inyección, el porfimer sódico se une a lipoproteínas de alta y baja densidad, y es retenido en forma preferencial en el hígado, riñones y tejido tumoral. La relación de acumulación de la droga en el tumor comparada con la piel es aproximadamente de 5-10:1 para los carcinomas basocelula-

res; 24-72 horas después se expone el área a tratar a una fuente de luz roja con longitud de onda aproximada de 630 nm. La principal desventaja es la fotosensibilidad a la luz visible y ultravioleta que persiste por 4-6 semanas, y algunas veces puede llegar hasta 23 semanas.¹

Ácido 5-aminolevulínico (ALA)

El paso que limita la biosíntesis de heme es la conversión de glicina y succinilCoA a alanina, a través de la alanina sintetasa. El heme tiene un efecto inhibitorio en la alanina sintetasa, y si ésta se administra en forma externa, se constituye en un paso limitante que conlleva a la acumulación de protoporfirina IX en las células y en menor cantidad coproporfirinas. La protoporfirina es un compuesto fotodinámico y fluorescente (Figura 1).

El ácido delta amino-levulínico se ha usado en forma tópica en concentraciones del 10-20% (5-40%), con dosis de 0.05/0.6 g/cm². Después de 4-6 horas de aplicación en forma oclusiva, se retira y se expone el sitio a una fuente de luz con longitud de onda entre 630-635 nm, que corresponden al pico en el espectro de absorción de la protoporfirina IX. La irradiación de la protoporfirina IX genera, a su vez, fotoproductos que pueden ser fotodinámicamente activos *in vivo* a 670 nm. La principal ventaja del ALA tópico es la ausencia de fotosensibilidad sistémica de larga duración y la posibilidad de realizar todo el procedimiento en un solo día.¹

La penetración de la droga a través de la piel es una limitante para la terapia fotodinámica con ALA tópico¹, pero la presencia de alteraciones en la permeabilidad del estrato córneo, sobre lesiones malignas y premalignas y el sistema vascular tumoral específico, pueden ser las causas de una localización aparentemente selectiva de la droga.³ La fluorescencia de protoporfirina IX en los carcinomas basocelulares varía entre pacientes; en algunos la fluorescencia del tumor es escasa o nula.

Derivados benzoporfirina, verteporfirin

Es una molécula hidrofóbica con un pico de absorción de 690 nm, pero también puede ser activada con luz ultravioleta A y luz azul. Viene en liposomas; después de la inyección se une a lipoproteínas y es rápidamente

Clara Inés Ortiz Serrano, Dermatóloga, calle 134 No. 13-83 consultorio 810, Santafé de Bogotá, Colombia.
E-mail: mruiz@impsat.net.co

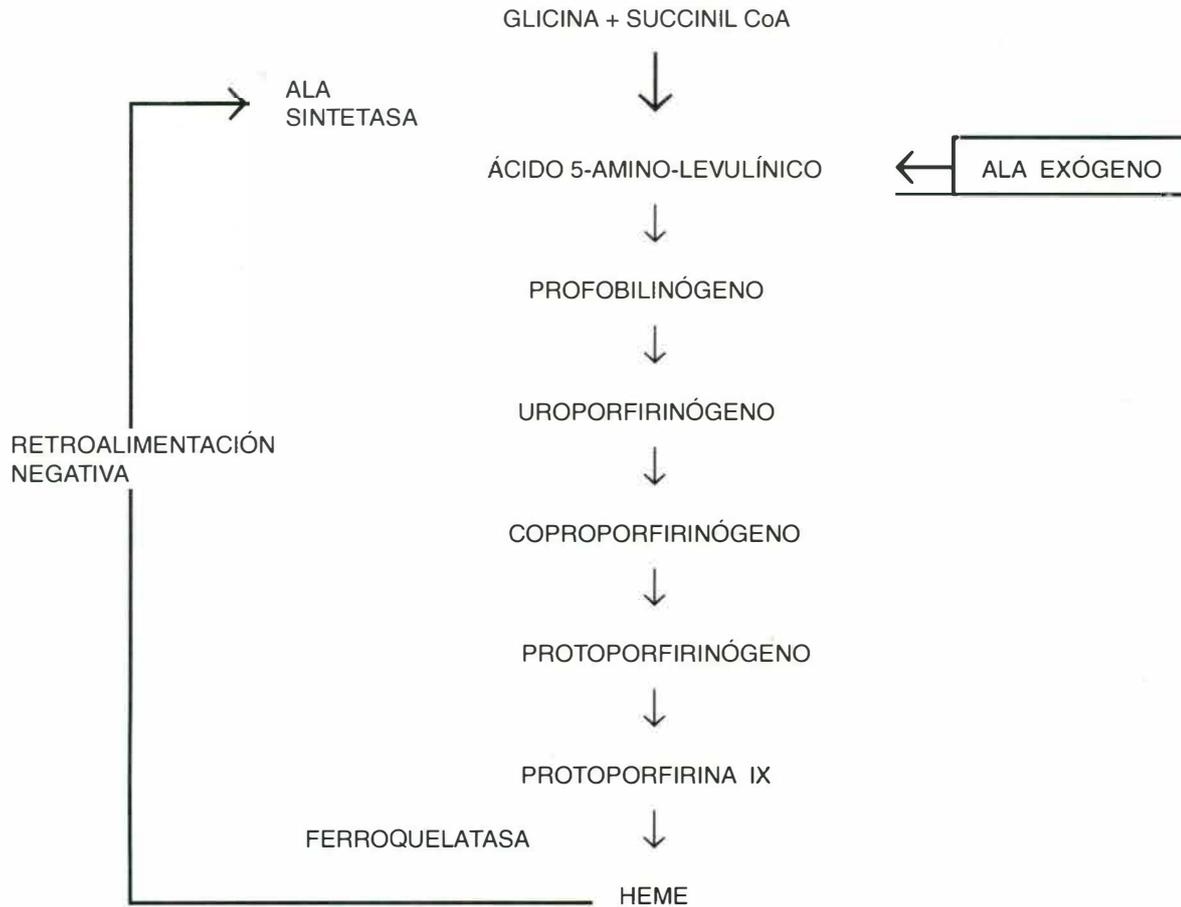


Figura 1. Biosíntesis del heme.

captada por los tejidos, logrando concentraciones en carcinomas basocelulares 5 veces mayores que en piel normal. La fotosensibilidad cutánea usualmente dura pocos días.¹

Tin etil etiopurina

El SnET2 es un análogo sintético de la clorofila, que se activa con longitudes de onda de 660 nm. La dosis usual es de 1-1.6 mg/kg, y la exposición a la luz se realiza 24-72 horas después de su administración; su eliminación es rápida. Actualmente se está probando, con buenos resultados, para el tratamiento de carcinoma basocelular, síndrome de carcinoma basocelular nevoide, sarcoma de Kaposi y metástasis cutáneas.¹

Otros

Para el tratamiento del carcinoma basocelular se ha usado el meso-tetra-fenil-porfine-sulfonato tópico, con respuestas del 93.5%. Actualmente hay estudios con mono-A-aspartil clorine 6, zinc ptalocianina, mesotetra-hidro-xifenil-clorin, tin-etil-etiopurina y porfirinas sintéticas.^{1,2}

FUENTES DE LUZ

Se han utilizado fuentes de luz láser y no láser. La primera puede seleccionarse en forma precisa, para que la longitud de onda corresponda con el pico de absorción del fotosensibilizador y así maximizar la eficiencia de la

Terapia fotodinámica

activación de la droga. Los fotosensibilizadores con picos de absorción entre 630-690 nm son los más usados, debido a la relativa baja absorción de la luz por cromóforos tisulares como hemoglobina, melanina y agua. Además, la luz roja penetra en forma más profunda en los tejidos, lo cual representa una ventaja para tratar lesiones malignas.¹

Dentro de las fuentes de luz no coherente se usan lámparas de arco (simuladores solares arco xenon) y lámparas incandescentes (lámparas de proyectores). La porción del espectro de luz, que está por fuera de las bandas de absorción del fotosensibilizador, causa un calentamiento tisular no específico, que no contribuye con el efecto de la terapia fotodinámica. Estas fuentes de luz generalmente tienen un filtro para seleccionar las longitudes de onda que activan la droga. Las luces de banda amplia podrían teóricamente ser superiores a la luz láser, si el fotosensibilizador tiene varios picos de absorción o si la luz genera fotoproductos que son fotodinámicamente activos a otras longitudes de onda.¹

MECANISMO DE ACCIÓN

El fotosensibilizador se aplica en forma tópica y oclusiva para aumentar su penetración tisular, o en forma sistémica. Cuando los niveles del fotosensibilizador son óptimos en el tejido a tratar, se expone a la luz. No se conoce bien el mecanismo de acumulación intratumoral preferencial; posiblemente se deba a la disminución en la actividad de la ferroquelatasa y/o al aumento de actividad de la porfobilinógeno deaminasa en el tumor.⁴ El ALA parece acumularse por transporte activo y, en menor proporción, por difusión pasiva.⁵ La retención del porfimer sódico por los tumores depende de la vascularización, la afinidad de las células tumorales por la droga y la presencia de macrófagos asociados con el tumor.^{1,6} La selectividad de la droga por el tumor puede aumentarse utilizando liposomas o anticuerpos monoclonales tumor específico.⁵

Las reacciones fotodinámicas se generan después de que las moléculas del fotosensibilizador absorben la luz. Si la longitud de onda de la luz corresponde al pico en el espectro de absorción del fotosensibilizador, la reacción va ser más eficiente. Luego de la absorción de la luz, el fotosensibilizador es excitado a un estado de energía más alto, pudiendo reaccionar con un sustrato para formar radicales libres (reacción tipo I), o transferir su energía a oxígeno molecular para formar oxígeno singlet (reacción tipo II) que es altamente reactivo.⁷ En la terapia fotodiná-

mica clínica parecen predominar las reacciones tipo II. El efecto del oxígeno singlet en el tejido blanco produce daño en el endotelio vascular y en las membranas celulares.¹

El daño tisular que resulta de la terapia fotodinámica está determinado por:^{8,9}

1. Dosis de fotones absorbidos a diferentes profundidades en el tejido blanco.
2. Concentración de la sustancia fotosensibilizadora en diferentes sitios del tejido.
3. Concentración del oxígeno molecular en el tejido.
4. Presencia de aceptores celulares para el oxígeno singlet.
5. Respuesta biológica del tejido al oxígeno singlet.

Los efectos de la terapia fotodinámica están disminuidos a concentraciones bajas de oxígeno. Los tumores hipóxicos pobremente vascularizados pueden tener una resistencia a la terapia fotodinámica, no sólo por las bajas concentraciones de oxígeno sino también por la poca entrega vascular de la droga en el sitio del tumor. El consumo *in situ* del oxígeno tisular durante la exposición a la luz es un factor determinante de la terapia fotodinámica. Las irradiaciones a baja fluencia o interrumpida periódicamente durante el tratamiento tienen efectos mayores, debido a que aumentan la disponibilidad de oxígeno, al igual que lo hace la hipertermia local.^{1,4,5}

Durante la exposición a la luz la droga se va "blanqueando"; representa la inactivación del fotosensibilizador. Este efecto es útil en la piel normal, donde los bajos niveles de la droga son fotoblanqueados en vez de ser fotoactivados; de esta forma, mayor fluencia de luz puede ser dada en el sitio blanco, sin efectos dañinos para el tejido normal alrededor. En el tejido enfermo los niveles de la droga son elevados, las reacciones fotodinámicas predominan llevando a una mayor tasa terapéutica.¹

En los tumores, la necrosis se debe al efecto citotóxico sobre las células tumorales causado por la liberación de oxígeno singlet y radicales libres de oxígeno, pero también puede haber un efecto sobre el endotelio de las paredes del sistema vascular del tumor, produciendo estasis, hemorragia vascular y posteriormente destrucción tumoral.² Numerosas citoquinas como interleuquina-1-beta, interleuquina-2, tromboxano y factor de necrosis tumoral alfa se producen después de la terapia fotodinámica, y pueden contribuir en forma significativa a la respuesta clínica final.⁷ También ocurre apoptosis.¹

Terapia fotodinámica

Durante el tratamiento, al exponer el tejido a la luz, se evidencia una reacción inflamatoria de toda el área tratada, con leve edema del tumor y la zona de piel normal que lo rodea. En algunos casos la reacción inflamatoria va más allá de la zona tratada. Existe aumento en la perfusión inmediatamente después del tratamiento, que puede ser una respuesta a la liberación de oxígeno singlet y radicales libres generados por el procedimiento.² En los primeros días se presenta una salida de fluido seroso, y aproximadamente a los 6 días el área tumoral está cubierta por una costra necrótica; a las 3-6 semanas la costra se desprende y se produce reepitelización de la zona tratada; en 2-4 meses está cubierta por una piel clara.^{2,3} Los resultados cosméticos son buenos, pero puede presentarse leve hiper o hipopigmentación.² Se debe tener en cuenta que, después de una sesión, la piel sana puede estar cubriendo remanente de células tumorales que están en un nivel más profundo.⁵

USOS CLÍNICOS EN DERMATOLOGÍA

No todas las áreas anatómicas están indicadas para esta modalidad terapéutica. Las lesiones en la nariz no responden completamente y las lesiones en los párpados, debido a la cicatrización, puede llevar a deformidades.⁷

Carcinoma basocelular

Se han publicado varios estudios sobre el uso de la terapia fotodinámica en carcinoma basocelular, con diferentes fotosensibilizadores y longitudes de onda. Con el porfimer sódico, a dosis de 1 mg/kg, y fluencias entre 72 y 288 J/cm², los resultados han sido del 88-95%.¹ Con el ALA al 20%, las respuestas han sido del 50-100% para la variedad superficial, y del 10-67% para los nodulares.^{3,4,10} Se han realizado estudios con derivados benzoporfirina con buenos resultados y tiene la ventaja de la corta duración de la fotosensibilidad. Las lesiones pigmentadas son más resistentes al tratamiento, posiblemente debido a que la melanina absorbe la luz del láser y disminuye la fluencia efectiva que le llega al tumor.¹

La adición de dimetil-sulfóxido o ácido etilenediaminotetraacético (EDTA) al vehículo del ALA, o un pretratamiento del tumor con dimetil-sulfóxido, aumenta la respuesta de los tumores nodulares de escaso grosor.^{1,9} En contraste, con la aplicación tópica, la fluorescencia de los carcinomas basocelulares, después de la administración de ALA sistémico, es más homogénea, con una intensidad constante. La relación de fluorescencia del tumor con la piel normal es de 5:1 a las 4.5 horas.¹

En tumores con grosor <3 mm, un solo tratamiento es suficiente. En lesiones nodulares o de grosor >3 mm se requieren 2-3 sesiones para que se logre tratar todo el grosor del tumor. Las mejores tasas de curación se obtienen en los que tienen un grosor <1 mm.¹¹ La limitación de la profundidad del tratamiento está determinada por la poca penetración del ácido delta-amino-levulínico. En casos de recurrencia tumoral puede repetirse el tratamiento.² Las lesiones de gran tamaño (>4 cm) no presentan buena respuesta al tratamiento, al igual que las lesiones nodulares, morfeiformes y ulceradas.⁵

Síndrome basocelular nevoide

Se han descrito respuestas parciales y completas de carcinomas basocelulares con HPD, porfimer sódico y ALA.^{1,12}

Enfermedad de Bowen

Hay buenas respuestas utilizando porfimer sódico a 1 mg/kg, fluencias de 185-259 J/cm², y luz de 630 nm de longitud de onda.¹ Usando ALA tópico, las respuestas han sido del 90-100% cuando se empleó luz de 630 nm, y del 50% cuando se utilizó luz halógena con filtro rojo. En otros estudios las respuestas han sido del 50-70% con tratamientos repetidos.⁵

Carcinoma escamocelular

El porfimer sódico se ha utilizado con éxito en el tratamiento de carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello, incluyendo los cutáneos. Con ALA tópico se han visto respuestas del 67-92%, fluencias de 60-180 J/cm² y con luz de proyector o luz de 630 nm en lesiones invasivas tempranas. Las lesiones más avanzadas o profundas responden menos (0-67%).^{1,4} La ausencia de respuesta en lesiones profundas y tumor residual puede ser debida a las propiedades fotofísicas limitadas de la terapia fotodinámica, la permeabilidad limitada del ALA y la presencia de islas de células tumorales encapsuladas, resistentes a la permeabilidad del ALA.⁵

Parece ser una terapia promisoriosa para el tratamiento de la eritroplasia de Queyrat, queilitis actínica y lesiones premalignas.⁵

Queratosis actínicas

Son ideales para terapia fotodinámica con ALA tópico. Se han encontrado respuestas clínicas totales en el 81-100% de los casos, utilizando irradiaciones entre 50-

Terapia fotodinámica

120 mw/cm² y fluencias de 60-180 J/cm².^{1,2} También se han visto buenas respuestas empleando ALA al 10%, con disminución de la sensación de quemadura que acompaña la terapia.⁴ Las lesiones hipertróficas y las localizadas fuera del rostro tienen una respuesta menor.⁴

Metástasis cutáneas

El porfimer sódico es capaz de inducir respuestas clínicas completas, pero las recurrencias son frecuentes, debido posiblemente a una penetración incompleta de la luz a los tumores metastásicos. La terapia fotodinámica es más efectiva cuando se utiliza en estadios tempranos de la enfermedad.^{1,5}

Micosis fungoides

Estudios con HPD intravenosa han mostrado buena respuesta de lesiones en placa y tumores de micosis fungoides.¹ Estudios con ALA tópica, con luz de proyector y filtro para dejar pasar la luz de 570 nm, han informado respuesta completa de lesiones en placa, inhibiendo la proliferación de células transformadas, después de 4-5 sesiones.^{1,4,13-15}

El acúmulo preferencial de protoporfirina IX por linfocitos cutáneos activados en micosis fungoides puede explicar la respuesta clínica benéfica. La expresión del receptor de transferrina en los linfocitos T malignos, debido a bajos niveles intracelulares del hierro, el cual es necesario para la conversión de protoporfirina IX a heme, puede explicar este acúmulo selectivo.^{1,13} También se ha pensado que el acúmulo de porfirinas en las células linfoma se debe a la ausencia de ferroquelatasa, necesaria para la inserción de hierro al anillo porfirina en las mitocondrias de estas células. Por lo tanto, la eficiencia de la terapia fotodinámica, después de la administración de ácido delta amino-levulínico, se basa en el daño mitocondrial citotóxico directo de los linfocitos T en la piel.^{16,17}

Melanoma

La terapia fotodinámica no es un tratamiento adecuado para melanoma cutáneo primario, debido a que la luz es absorbida por la melanina A, aunque puede ser útil para tratar lesiones metastásicas amelanóticas.¹

Sarcoma de Kaposi

Se han obtenido respuestas clínicas parciales y completas usando HPD y porfimer sódico. El SnET2 y el

porfimer sódico pueden inducir respuestas completas aún en tumores de gran tamaño.¹

Psoriasis

Se han realizado estudios con HPD en ungüento, porfimer sódico intravenoso con UVA, láser de kriptón o de argón con mejoría; también ALA tópico con UVA y luz de 600-700 nm, y BPD a dosis de 0.2 mg/kg con luz de 690 nm.

El mecanismo de acción en psoriasis no es claro. Además de la toxicidad directa sobre los queratinocitos y células endoteliales, la terapia fotodinámica puede suprimir la producción de citoquinas de las células mononucleares de sangre periférica, después de la inyección de HPD y luz de 630 nm de longitud de onda.¹

Alopecia

Dos casos de alopecia areata mostraron repoblamiento después de 8-10 semanas de tratamiento con hematoporfirina y luz de 360-365 nm.¹

Papilomavirus humano

El porfimer sódico se ha usado con éxito en el tratamiento de la papilomatosis laríngea. El ALA tópico produce una fluorescencia selectiva en los condilomas vulvares, y puede ser una alternativa terapéutica para el tratamiento de la infección genital por papilomavirus humano y las verrugas recalcitrantes.^{1,18}

Otros usc.

Puede ser útil en el tratamiento del hirsutismo. Se han realizado estudios con ALA tópico, luz de 630 nm, con disminución en el crecimiento del pelo.¹ En animales se ha demostrado daño de las glándulas sebáceas y folículos pilosos.¹⁸

EFFECTOS ADVERSOS

Fotosensibilidad de duración variable, dependiendo del fotosensibilizador que se utilice: 4-6 semanas con porfimer sódico, 2-6 días para BDP y < 24 horas para el ALA sistémico. Los protectores solares químicos no tienen la suficiente fotoprotección, debido a que la luz visible no se bloquea.¹

Terapia fotodinámica

El tumor tratado generalmente cicatriza en 4-8 semanas, aunque pueden presentarse cicatrices no estéticas, hipo o hiperpigmentación.^{1,19}

Ocurre con frecuencia dolor de corta duración en el sitio del tratamiento, pero puede controlarse con analgésicos. Los pacientes pueden experimentar sensación de quemadura durante la exposición a la luz.¹

VENTAJAS

La terapia fotodinámica presenta ventajas sobre la terapia convencional de tratamiento de lesiones, debido a que no es invasiva. Pueden tratarse varias lesiones en una sola sesión, es fácilmente aceptada por el paciente, no existe interacción con otras medicaciones y no se requiere anestesia general. Adicionalmente, permite el uso de varias sesiones para tratar el mismo o nuevos tumores, y no excluye el

uso de otras modalidades terapéuticas. Así mismo, puede emplearse como terapia coadyuvante o en áreas previamente tratadas con radioterapia, tumores muy grandes difíciles de tratar con cirugía, o en sitios donde otras alternativas terapéuticas son difíciles (pretibial, cerca de los ojos, nariz y orejas). Por último, no presenta efectos secundarios importantes.^{2,5}

SUMMARY

Photodynamic therapy is a new therapeutic modality for the treatment of premalignant, malignant and some inflammatory diseases of the skin, through the generation of free radicals of oxygen by the interaction of a photosensitizer with an appropriate light source. A revision of the different photosensitizers, light sources, mechanism of action and diseases, in which it has been used, is made.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bissonnette R, Lui H. Current Status of Photodynamic Therapy in Dermatology. *Dermatol Clin* 1997; 15:507-519.
2. Svanberg K et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-amino-levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994; 130:743-751.
3. Harth Y et al. A case of basal cell carcinoma treated with photodynamic therapy – changes in histological features and bcl-2 expression. *J Europ Acad Dermatol & Venereol* 1996; 7:163-166.
4. Kurwa HA, Barlow RJ. The role of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:143-148.
5. Fritsch C et al. Photodynamic therapy in Dermatology. *Arch Dermatol* 1998; 134:207-214.
6. Geronemus R, Ashinoff R. Laser in the treatment of skin cancer. *Dermatol Clin* 1991; 9:765-776.
7. Frazier CC. Photodynamic therapy in Dermatology. *Int J Dermatol* 1996; 35:312-315.
8. Robinson JK. Advances in the treatment of non-melanoma skin cancer. *Dermatol Clin* 1991; 9:757-764.
9. Tsoukas MM et al. Predictive dosimetry for threshold phototoxicity in photodynamic therapy on normal skin: red wavelengths produce more extensive damage than blue at equal threshold doses. *J Invest Dermatol* 1997; 108:501-505.
10. Alvanopoulos K et al. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas using exogenous 5-aminolevulinic acid and 534 nm light. *J Europ Acad Dermatol & Venereol* 1997; 9:134-136.
11. Morton CA et al. Photodynamic therapy for Basal Cell Carcinoma: Effect of tumor thickness and duration of photosensitizer application on response. *Arch Dermatol* 1998; 134:248-249.
12. Kopera D et al. Different treatment modalities for the management of a patient with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:937-939.
13. Ammann R. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:541.
14. Sinha AA, Helad P. Advances in the Management of Cutaneous T-cell Lymphoma. *Dermatol Clin* 1998; 16:301-311.
15. Gardeazabal G, Gonzalez-Pérez R, Mitxelena J. La terapia fotodinámica tópica con ácido 5-aminolevulinico en el tratamiento de cáncer cutáneo. *Piel* 1999; 14:480-484.
16. Wolf P. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:678-680.
17. Boehncke W et al. *In vitro* and *in vivo* effects of photodynamic therapy in cutaneous T cell lymphoma. *Acta Derm Venereol* 1994; 74:201-205.
18. Stables GI. Photodynamic therapy in dermatology. *J Dermatol Treat* 1999; 10:213-219.
19. Stender IM, Wulf HC. Koebner reaction induced by photodynamic therapy using delta-aminolevulinic acid. *Acta Derm Venereol* 1996; 76:392-393.