

La fotoféresis: ¿una promesa permanente o realidad?

Mendoza JL. La fotoféresis: ¿una promesa permanente o realidad? *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 393-395.

El sistema inmune es un complejo sistema que defiende a nuestro organismo de las agresiones externas. Se han descrito la mayor parte de sus componentes, tanto a nivel celular como molecular, pero todavía se desconoce con exactitud su funcionamiento. En determinadas ocasiones, los efectos de este sistema resultan patogénicos, debido a efectos indeseables de la propia respuesta inmune o a una respuesta anómala contra estructuras del propio organismo.

La reacción del sistema linfático esta mediada por la proliferación de las células que lo componen (células plasmáticas, linfocitos B y T), así como por el incremento de las sustancias que estas células producen que son linfocinas e inmunoglobulinas. Esta activación del sistema linfático constituye las linfoproliferaciones reactivas por alteración funcional del propio sistema linfático, o por desnaturalización o anomalía de los antígenos propios (enfermedades autoinmunes) y las proliferaciones sin causa desencadenante (síndromes linfoproliferativos autónomos).

Entre el amplio abanico de enfermedades con componente autoinmune destacan entre otras las reumatológicas (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis psoriásica), pénfigo, las reacciones de rechazo tras trasplante de órganos, la temida enfermedad de injerto contra huésped o la enfermedad de Crohn. Los síndromes linfoproliferativos autónomos incluyen leucemias, linfomas y síndromes mielodisplásicos. En la patogenia de todos estos procesos tiene un papel fundamental el linfocito T (LT), que puede alterarse a distintos niveles: activación de los linfocitos efectores autoagresivos sin que intervengan LT cooperadores específicos, fallo de los LT supresores, y autoperseveración de antígenos. Por este motivo se está investigando en diversos tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores que actúen a este nivel con el fin de controlar este grupo de enfermedades que en muchas ocasiones responden de manera incompleta al tratamiento farmacológico convencional. En este ámbito se encuadra la fotoféresis o la fototerapia extracorpórea (FTE) (1).

En la FTE se emplea como fármaco activo el 8-metoxipsoaleno (8-MOP), una sustancia natural, conocida desde hace siglos y que era utilizado casi exclusivamente por los dermató-

logos, hasta que se descubrió la FTE. Pertenece a la familia de los psoralenos y es producido por diferentes frutas y vegetales, como el higo, el tilo y el apio. El 8-MOP es una sustancia biológicamente inerte y segura en su forma inactiva y que únicamente se activa con la energía generada por la luz ultravioleta, además es aclarado muy rápidamente por el organismo y no se deposita en ningún órgano de forma específica (2). Durante las dos últimas décadas muchos investigadores (3) han dedicado sus esfuerzos a clarificar los mecanismos de acción de la FTE y a ampliar las indicaciones terapéuticas. El 8-MOP entra rápidamente en el núcleo de los linfocitos activados y la sobreexposición a la radiación ultravioleta produce enlaces covalentes en el DNA, lo que da lugar a que estos linfocitos pierdan funciones importantes y finalmente sufran un proceso de apoptosis. Por todos estos motivos, la FTE podría ser un tratamiento ideal en enfermedades en las que los LT tienen un papel relevante. Sin embargo para incorporar un tratamiento a la práctica clínica habitual no es suficiente conocer los aspectos teóricos, sino que se necesita descubrir las ventajas que aporta sobre otras modalidades terapéuticas, las posibles indicaciones del fármaco, su eficacia, su perfil de seguridad, el grado de complejidad y desarrollo tecnológico necesario para ponerla en práctica y el coste del procedimiento.

VENTAJAS SOBRE OTROS INMUNOMODULADORES

La FTE actúa exclusivamente sobre los LT expuestos simultáneamente al 8-MOP y a la luz ultravioleta, además no presenta toxicidad sistémica como otros fármacos que se unen al ADN (Ej: Mitomicina C), evitando la supresión de la médula ósea, caída del cabello y mucositis (4).

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO Y EFICACIA

Desde las primeras aplicaciones de la FTE en el linfoma T cutáneo en 1987 (5) se pensó en la posibilidad de un tratamiento revolucionario en los tumores mediados por células T. En este número se publica una revisión pormenorizada (6) sobre

las diferentes aplicaciones terapéuticas de la FTE durante estos últimos 17 años. Se ha demostrado la utilidad de esta técnica en el síndrome de Sezary en diversos ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas (7-16). También se han obtenido importantes progresos y resultados esperanzadores en el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos y enfermedad de injerto contra huésped (17-20), y finalmente en el campo de las enfermedades autoinmunes mediadas por células T refractarias a los tratamientos convencionales, entre las que destacan la esclerodermia (21), el lupus eritematoso sistémico (22), la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn (23). Además continuamente se están publicando otras indicaciones terapéuticas como ha ocurrido recientemente con la fascitis eosinofílica (24). Su utilidad en todos estos procesos es ofrecer una alternativa terapéutica al médico, tanto para disminuir la dosis de otros fármacos inmunosupresores utilizados en estas enfermedades, como para potenciar su acción, cuando no se alcanza el efecto deseado. Además supone una alternativa razonable para ahorrar corticoides (25) en este grupo de pacientes.

PERFIL DE SEGURIDAD

Los diferentes trabajos publicados señalan lo bien tolerado que es este procedimiento. Los efectos indeseables durante la fase de aislamiento de los LT son casi inexistentes y rara vez se pueden observar cuadros transitorios de hipotensión, que se corrigen fácilmente con una perfusión lenta de suero salino. Más frecuentemente, postinfusión (entre las 2 y 12 horas), puede aparecer fiebre, cefalea y dolores musculares, de origen inmunológico al liberarse las citoquinas intracelulares de los LT activados destruidos (26). Hasta el momento no se han comunicado efectos indeseables a largo plazo con la FTE, dado que no produce deplección de las células sanguíneas circulantes (leucocitos, hematias y plaquetas), tampoco se han descrito casos de anemia, trombopenia, ni situaciones de inmunosupresión que predispongan a la aparición de bacteriemias, infecciones oportunistas, ni neoplasias (27). La utilización de luz ultravioleta A puede aumentar el riesgo de cata-

ratas, ya de por sí incrementado en estos pacientes, por el uso continuado de corticoides, pero este riesgo se puede minimizar utilizando gafas especiales que no permitan el paso de dicha luz.

COMPLEJIDAD, GRADO DE DESARROLLO TECNOLÓGICO Y COSTE

Es una técnica relativamente sencilla (28) que dura aproximadamente 4 horas y se puede realizar en cualquier centro que disponga de aparatos de leucoferesis. El paciente únicamente requiere buenas vías periféricas o una vía central transitoria. Se obtienen entre 150 y 240 ml de sangre enriquecida con leucocitos (25-50% de células mononucleares) y se mezcla con 8-MOP. Esta preparación se expone a la luz ultravioleta A y los linfocitos se reintroducen en el paciente (29). El coste estimado por procedimiento es de 100 euros, requiriendo 2 sesiones semanales durante 2 o 4 semanas (6). No existen estudios farmacoeconómicos que apoyen el empleo de la FTE.

Todos estos aspectos hacen de la FTE un tratamiento seguro, con pocos efectos secundarios, bien tolerado por los pacientes que únicamente ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados en el tratamiento de las formas eritodérmicas del linfoma T cutáneo (síndrome de Sezary). En el resto de las indicaciones la evidencia científica sobre su eficacia es baja al tratarse de casos clínicos aislados o estudios piloto no controlados. Los avances recientes que se están produciendo en el conocimiento de la patogenia de las enfermedades mediadas por LT hace atractiva la posibilidad de crear y asociar otros tratamientos inmunomoduladores, donde la FTE puede tener un papel relevante. Esto hace necesario desarrollar ensayos clínicos y estudios de farmacoeconomía que demuestren la utilidad de este tratamiento.

J. L. MENDOZA

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Bibliografía

- Fraser-Andrews EA, Whittaker SJ, Russell-Jones R. The North American experience with photopheresis. *Ther Apher* 1999; 3 (4): 347-8.
- Shephard SE, et al. Measurement of 5-methoxypsoralen and 8-methoxypsoralen in saliva of PUVA patients as a noninvasive, clinically relevant alternative to monitoring in blood. *Arch Dermatol Res* 1999; 291(9): 491-9.
- Rook AH, et al. Photopheresis: clinical applications and mechanism of action. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4 (1): 85-90.
- Rogalski C, Dummer R, Burg G. Immunomodulators in the treatment of cutaneous lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13 (2): 83-90.
- Edelson R, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316: 297-303.
- Vagace JM, de Argila D, Vargas L, Melero J, Morán JM, Bajo R, Pérez M. Fotoféresis: nueva terapia inmunomoduladora para enfermedades mediadas por linfocitos T. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 421-426.
- Ingen-Housz-Oro S, et al. A prospective study on the evolution of the T-cell repertoire in patients with Sezary syndrome treated by extracorporeal photopheresis. *Blood* 2002; 100 (6): 2168-74.
- Bouwhuys SA, McEvoy MT, Davis MD. Sustained remission of Sezary syndrome. *Eur J Dermatol* 2002; 12 (3): 287-90.
- Bladon J, Taylor PC. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease induces both immediate and progressive apoptotic processes. *Br J Dermatol* 2002; 146 (1): 59-68.
- Wood GS. Management of cutaneous T-cell lymphoma: The future is here. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (2): 317.
- Wollina U, et al. Survival of patients with cutaneous T cell lymphoma after treatment with extracorporeal photochemotherapy: a retrospective single-center analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 941: 217-9.
- Knobler R, Girardi M. Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T cell lymphomas. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 941: 123-38.
- Evans AV, et al. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood* 2001; 98 (5): 1298-301.
- Rubegni P, De Aloe G, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy in long-term treatment of early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2000; 143 (4): 894-6.

15. Crovetti G, et al. Photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma: five-year experience. *Int J Artif Organs* 2000; 23 (1): 55-62.
16. Zackheim HS. Cutaneous T cell lymphoma: update of treatment. *Dermatology* 1999; 199 (2): 102-5.
17. Bisaccia E, et al. Treating refractory chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photochemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31 (4): 291-4.
18. Foss FM, Gorgun G, Miller KB. Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29 (9): 719-25.
19. Dall'Amico R, Murer L. Extracorporeal photochemotherapy: a new therapeutic approach for allograft rejection. *Transfus Apheresis Sci* 2002; 26 (3): 197-204.
20. Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher* 2002; 6 (4): 296-304.
21. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002; 138 (1): 99-105.
22. Richard MA, et al. Extracorporeal photochemotherapy in therapy-refractory subacute lupus. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129 (8-9): 1023-6.
23. Takazoe M, et al. The present status and the recent development of the treatment for inflammatory bowel diseases: desirable effect of extracorporeal immunomodulation. *Ther Apher* 2002; 6 (4): 305-11.
24. Romano C, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of eosinophilic fasciitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17 (1): 10-3.
25. Seaton ED, et al. Influence of extracorporeal photopheresis on clinical and laboratory parameters in chronic graft-versus-host disease and analysis of predictors of response. *Blood* 2003; 24: 24.
26. Rostami AM, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of extracorporeal photopheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5 (3): 198-203.
27. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 28 (1): 81-9.
28. Van Iperen HP; Beijersbergen van Henegouwen GM. Clinical and mechanistic aspects of photopheresis. *J Photochem Photobiol B* 1997; 39 (2): 99-109.
29. Schooneman F. Extracorporeal photopheresis technical aspects. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 28 (1): 51-61.