

Experiencia con fototerapia UVA más psoralenos (PUVA)

Experiencia con fototerapia UVA más psoralenos (PUVA) en el servicio de dermatología del Instituto de Ciencias de la Salud (CES), Medellín 1997-1999

*María Cristina Lotero Acevedo
Lina María Quiróz López
Ángela Zuluaga de Cadena*

RESUMEN

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, en 73 pacientes, con el objetivo de describir la experiencia del grupo de dermatología del Instituto de Ciencias de la Salud (CES) en el uso del PUVA, durante el período comprendido entre abril 1997 y abril 1999.

La fuente de información fue la historia clínica. Para el tratamiento se utilizó una cámara Houva-Lite. Se siguió el protocolo de la escuela americana para fototerapia PUVA.

Se encontró una mejoría clínica en el 93.61% de los pacientes que tuvieron continuidad en el tratamiento. Las principales dermatosis tratadas fueron psoriasis, vitiligo y micosis fungoides. La mayor eficacia del tratamiento fue observada en el 88.8% de las micosis fungoides. Se demostró también la utilidad de esta terapia en otras entidades dermatológicas. Fueron observadas complicaciones leves en el 19% de los casos y ningún paciente presentó carcinomas cutáneos durante el tiempo de seguimiento. Se confirmó que el PUVA puede ser una alternativa terapéutica eficaz y segura en el tratamiento de múltiples entidades dermatológicas.

Palabras clave: PUVA, fotoquimioterapia, micosis fungoides, vitiligo, psoriasis.

INTRODUCCIÓN

El PUVA es una combinación de psoralenos y radiación ultravioleta de onda larga (UVA), que unidos producen

un efecto terapéutico benéfico sobre un amplio número de enfermedades cutáneas.¹

Desde la antigüedad se han aplicado tópicamente extractos de plantas que contienen psoralenos naturales, seguidos de la exposición a la luz solar para el tratamiento del vitiligo, pero sólo en 1974 se demostró que la administración oral de 8-metoxipsoralen (8-MOP) y la posterior irradiación con luz ultravioleta A de una fuente artificial, eran altamente efectivos en el tratamiento de la psoriasis.¹

El mecanismo de acción se basa en la producción de repetidas reacciones fototóxicas controladas, que ocurren cuando el psoraleno es activado por la luz ultravioleta A, iniciándose una reacción fotoquímica que puede ser de dos tipos: tipo I, no dependiente de oxígeno, en donde hay formación de fotoaductos que se unen al DNA y producen inhibición en la síntesis de éste; tipo II, dependiente de oxígeno, en la cual hay formación de radicales libres de oxígeno, que producen activación de la vía de la ciclooxigenasa y daño de la membrana celular.^{2,3}

María Cristina Lotero Acevedo, R III Dermatología, Instituto de Ciencias de la Salud (CES), Medellín.

Lina María Quiróz López, R III Dermatología, CES, Medellín.

Ángela Zuluaga de Cadena, Jefe Programa de Dermatología, CES, Medellín.

Correspondencia: **María Cristina Lotero**, calle 17C sur No. 44-20, apto 301, Medellín, Colombia. E-mail: mclotero@yahoo.com

Experiencia con fototerapia UVA más psoralenos (PUVA)

Algunos de los efectos benéficos del PUVA pueden explicarse por varios mecanismos; entre ellos se encuentran: la capacidad de disminuir la proliferación celular, como ocurre en la psoriasis; el estímulo de la melanogénesis, que explica su acción repigmentante en el vitiligo y la producción de inmunosupresión altamente selectiva sobre los linfocitos T y las células de Langerhans, que explica en parte el efecto sobre el linfoma cutáneo de células T, y la dermatitis atópica, entre otros.³

El objetivo del presente estudio fue describir la experiencia del grupo de dermatología del CES en el uso de la terapia con PUVA, durante el período comprendido entre abril 1997 y abril 1999.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, en 73 pacientes vistos en la consulta externa del centro de especialistas del CES, entre abril 1997 y abril 1999. La fuente de información fue la historia clínica, de la cual se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, fototipo de piel, diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, porcentaje de superficie corporal comprometida al ingreso, número total de sesiones, dosis acumulativa total de UVA, dosis acumulativa total para alcanzar el aclaramiento, número de sesiones para alcanzar el aclaramiento y complicaciones.

Para el tratamiento se utilizó una cámara Houva-Lite, compuesta por cuarenta y ocho tubos fluorescentes ultravioleta de 6 pies de largo, diseñada para suministrar luz ultravioleta de alta intensidad a un nivel de emisión máximo de 360-365 nm.

El protocolo de tratamiento utilizado se rigió por los lineamientos de la escuela americana.⁴ A todos los pacientes que ingresaron a tratamiento con PUVA se les realizó historia clínica completa, examen oftalmológico practicado por especialista, y paraclínicos que incluían hemoleucograma completo y pruebas de función hepática y renal. La dosis de mopsalén fue de 0.6 mg/kg, administrada 2 horas antes de la sesión de PUVA. En un esquema corporal se consignó el cálculo de la superficie corporal, el cual se obtuvo utilizando la "regla de los nueve", la cual es usada en pacientes quemados.⁵

El esquema de tratamiento constó de 2 fases: aclaramiento y mantenimiento. La dosis inicial de radiación UVA

se basó en el fototipo de piel, según la siguiente clasificación:

Fototipo	Historia	Julios/cm ²
I	Siempre se quema, nunca se broncea.	0.5
II	Siempre se quema, a veces se broncea.	1.0
III	A veces se quema, siempre se broncea.	1.5
IV	Nunca se quema, siempre se broncea.	2.0
Examen físico		
V	Pigmentación moderada	2.5
VI	Negros	3.0

En psoriasis y micosis fungoides se realizaron tratamientos dos o tres veces por semana; la dosis de radiación UVA fue incrementada en cada sesión en 0.5 julios/cm² para los fototipos I y II; 1.0 julios/cm² para fototipos III y IV y 1.5 julios/cm² para fototipos V y VI, hasta lograr el aclaramiento satisfactorio, definido como la mejoría del 95% de la superficie corporal comprometida. La última dosis de aclaramiento fue la que se utilizó de manera constante para el mantenimiento.

En el vitiligo, todos los pacientes se consideraron fototipo I para la dosis inicial de UVA. Se realizaron 2 sesiones semanales. El incremento fue de 0.5 julios/cm² por sesión hasta lograr la repigmentación total. Según el protocolo, no se realiza fase de mantenimiento en estos pacientes.

El esquema de mantenimiento consta de 4 fases, y cada una de ellas se aplicó entre dos a cuatro veces antes de pasar a la siguiente, excepto en los casos de efectos adversos:³

Fases de mantenimiento:

- M1 = Una vez a la semana.
- M2 = Una vez cada quince días.
- M3 = Una vez cada 3 semanas.
- M4 = Un tratamiento al mes.

En los pacientes con psoriasis se finalizó el tratamiento cuando al terminar la fase M4 no hubo recaídas. En la micosis fungoides se continuó la fase de mantenimiento indefinidamente.

Experiencia con fototerapia UVA más psoralenos (PUVA)

RESULTADOS

De los 73 pacientes evaluados, 41 eran mujeres (56.2%) y 32 eran hombres (43.8%); el rango de edad osciló entre 10-83 años con un promedio de 44.4 años.

Los fototipos de piel predominantes fueron el I y el III, seguidos del IV, II y V. Ningún paciente presentó fototipo VI (Figura 1).

Los principales diagnósticos fueron: psoriasis en 34 pacientes (47%), vitiligo en 16 pacientes (22%), micosis fungoides en 9 pacientes (12%) y otros correspondientes al 19%, incluyendo dermatitis atópica, pitiriasis liquenoides crónica, prurito, reticuloide actínico y alopecia areata.

En nuestro estudio el 63% de los pacientes tuvieron menos del 30% de la superficie corporal comprometida al ingreso, y el 37% más del 30% de la superficie corporal comprometida. El rango de la superficie corporal comprometida osciló entre 1-100%, con un promedio de 29.6%.

Con respecto al esquema aplicado, el número de sesiones promedio fue de 28, con un mínimo de 4 y un máximo de 129; y la dosis acumulativa promedio fue de 230 julios/cm², con un mínimo de 9 julios/cm² y un máximo de 881 julios/cm².

De los 73 pacientes incluidos en el estudio, 47 continuaron el tratamiento y 25 lo abandonaron. Entre los que continuaron 44 tuvieron mejoría, a diferencia de los que abandonaron en donde 18 pacientes no obtuvieron mejoría (Figura 2).

Se encontraron complicaciones en 14 pacientes, siendo la más frecuente el eritema en 10 pacientes, quemadura en 3 y prurito en uno; la gran mayoría presentó intolerancia gástrica al mopsalén, pero ninguno requirió disminución de la dosis.

En relación con la psoriasis, ingresaron 34 pacientes; en éstos, la variedad clínica predominante fue la vulgar en 27 pacientes (37%), seguidos en orden de frecuencia por 3 palmo-plantar (4.2%), 1 pustulosa generalizada (1.4%), 2 pustulosa palmo-plantar (2.8%) y 1 ungueal (1.4%). En 16 pacientes con psoriasis, el tiempo de evolución de la enfermedad fue entre 11-20 años. Se obtuvo mejoría clínica en 18 pacientes (53%), de éstos, 15 tenían la variedad vulgar. La dosis acumulativa promedio para alcanzar el

FOTOTIPO DE PIEL

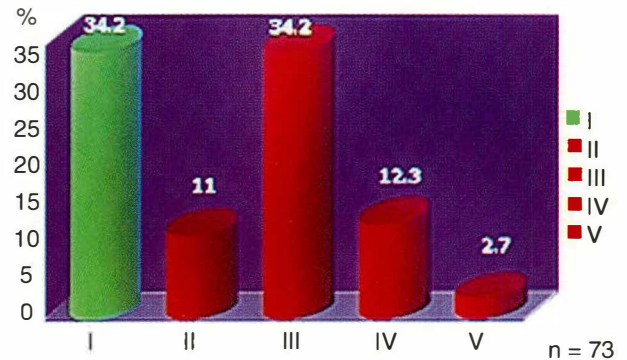


Figura 1. Porcentaje de los fototipos de piel en la población de estudio

CONTINUIDAD EN EL TRATAMIENTO SEGÚN MEJORÍA CLÍNICA

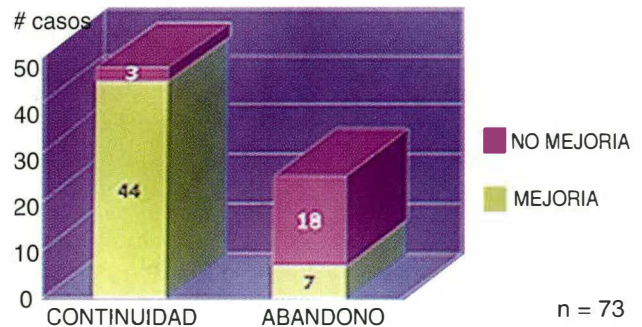


Figura 2. Continuidad en el tratamiento según mejoría clínica.

aclareamiento fue de 236 julios/cm² con un máximo de 600 y un mínimo de 22, y el número promedio de sesiones para lograr el aclareamiento fue de 21.8, con un máximo de 44 y un mínimo de 9.

Se diagnosticaron 9 pacientes con micosis fungoides, 7 de ellos con un tiempo de evolución entre 1-10 años. Se obtuvo mejoría en 8 pacientes (88.8%). La dosis acumulativa promedio para alcanzar el aclareamiento fue de 239 julios/cm², con un rango entre 14 y 912. El número de sesiones promedio para alcanzar el aclareamiento fue de 22.28, con un máximo de 53 y un mínimo de 11. Ningún paciente presentó complicaciones.

Experiencia con fototerapia UVA más psoralenos (PUVA)

En cuanto al vitiligo ingresaron 16 pacientes, 9 de ellos con un tiempo de evolución de la enfermedad entre 1-10 años. La mejoría clínica fue observada en 9 pacientes (56.25%). El mayor número de sesiones alcanzadas entre los pacientes que habían mejorado fue de 76 y el menor de 30 sesiones. Ninguno había repigmentado totalmente. Como complicación se observó eritema en 5 pacientes y quemadura en 2.

De los pacientes con diagnósticos diferentes a los mencionados anteriormente, se obtuvo mejoría en 3 con dermatitis atópica, 2 con pitiriasis liquenoide crónica, 1 con parapsoriasis, 1 con prurito urémico y 1 con reticuloide actínico (Figura 3).

Las figuras 4 y 5 ilustran un paciente con micosis fungoides, antes y después de lograr el aclaramiento de sus lesiones.

DISCUSIÓN

La fotoquimioterapia consiste en el uso terapéutico de radiación no ionizante en combinación con un fotosensibilizante químico, cromóforo involucrado en disparar una reacción fotoquímica que media el efecto benéfico sobre diferentes patologías cutáneas.

En nuestra experiencia de 2 años con la cámara de PUVA, las principales enfermedades que fueron tratadas con este método, en orden de frecuencia, fueron psoriasis, vitiligo y micosis fungoides, entidades en las que claramente se ha demostrado la eficacia terapéutica del PUVA.

Los fototipos de piel predominantes fueron el I y el III con un 34.2% respectivamente, correspondiente a 25 pacientes en cada grupo. En nuestro medio, debido a las mezclas raciales, se desconoce el porcentaje de individuos con fototipo I, pero probablemente es bajo. El gran número de pacientes encontrados con este fototipo se explica porque, según el protocolo, todos los pacientes con vitiligo se ingresan como fototipo I, aunque éste no sea su fototipo real según la escala de Fitzpatrick.¹

El protocolo indica el uso de PUVA en pacientes que tengan más del 30% de la superficie corporal comprometida, o menor porcentaje, pero con incapacidad física o emocional o resistencia a otras terapias.⁸ En este estudio más del 50% tuvieron <30% de la superficie corporal

Resultados del tratamiento de otras patologías			
DIAGNÓSTICO	MEJORÍA	NO MEJORÍA	TOTAL
D. atópica	3	1	4
P. liquenoide cr.	2	0	2
Parapsoriasis	1	0	1
Prurito urémico	1	0	1
Reticuloide act.	1	0	1
Alopecia areata	0	1	1
Hipomelanosis	0	1	1
Prurito hepático	0	2	2
TOTAL	8	5	13

Figura 3. Resultado del tratamiento de otras patologías.



Figura 4. Paciente con placas eritematosas, infiltradas, de diferentes tamaños, diseminadas, con diagnóstico de micosis fungoides, antes del tratamiento con PUVA.



Figura 5. El mismo paciente después de lograr el aclaramiento con PUVA terapia.

Experiencia con fototerapia UVA más psoralenos (PUVA)

comprometida; esto se debe a que la mayoría de nuestros pacientes acudieron al tratamiento con PUVA luego de haber agotado otros recursos terapéuticos.

En relación con el esquema aplicado y el riesgo de desarrollar carcinomas cutáneos, el máximo número de sesiones aplicadas fue de 129 y la dosis acumulativa máxima fue de 881 julios/cm². En ninguno de nuestros pacientes se diagnosticaron carcinomas cutáneos durante el tratamiento con PUVA. Estos hallazgos están de acuerdo con lo encontrado en la literatura. En un estudio cooperativo de 16 centros en los Estados Unidos se encontró un incremento doble del riesgo de sufrir carcinoma escamocelular, en los pacientes con psoriasis que recibieron más >260 sesiones de tratamiento, comparado con los pacientes que recibieron <160 sesiones; además, se demostró un aumento leve en el riesgo de desarrollar carcinoma basocelular en los pacientes que recibieron > 200 sesiones, comparados con los que recibieron <160.^{7,8} Stern y colaboradores concluyen que, 15 años después del primer tratamiento con PUVA, el riesgo de melanoma maligno aumenta especialmente en los pacientes que han recibido > 250 sesiones.⁹

De los 73 pacientes incluidos en el estudio, 47 continuaron el tratamiento y 25 lo abandonaron. De los pacientes que continuaron el tratamiento, 44 (74.46%) tuvieron mejoría > 95% de la superficie corporal comprometida, a diferencia de los que lo abandonaron, de los cuales 18 pacientes no obtuvieron mejoría y posiblemente ésta fue la causa del abandono. Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

En cuanto al manejo de pacientes con psoriasis, los resultados del estudio son similares a los descritos por otros autores. En nuestro estudio, la fase de aclaramiento para esta entidad fue obtenida en el 53% de los pacientes luego de 21.8 sesiones en promedio y 236 julios/cm². En un estudio clínico cooperativo realizado en Estados Unidos en 1129 pacientes, 89.2% obtuvieron mejoría luego de 25.2 sesiones.⁴ En la experiencia con 182 sujetos tratados en el Hospital General de Massachusetts, se logró el aclaramiento en 83.5% de los pacientes, luego de 22 sesiones.² En un estudio multicéntrico realizado en 18 ciudades europeas, se trataron con PUVA 3175 pacientes con psoriasis severa, y se logró el aclaramiento en el 88.8% de los pacientes, con un promedio de 20 sesiones y una dosis acumulativa de 96 julios/cm. En un estudio realizado en 16 centros de Estados Unidos, en donde se trataron

1308 pacientes con psoriasis, se logró la mejoría en un número de sesiones similar al europeo y el requerimiento total de UVA fue de 249 julios/cm². Nuestros resultados son similares a los encontrados en estudios americanos, probablemente porque seguimos su mismo protocolo.

De los 74 pacientes incluidos en el estudio, 9 tuvieron micosis fungoides, de los cuales 8 (88.8%) lograron mejoría del 95% de la superficie corporal comprometida, con una dosis acumulativa promedio de 239.1 y un número de sesiones promedio de 22.28. En la literatura se encuentra publicado que aproximadamente 30 sesiones son necesarias para alcanzar la remisión en pacientes con enfermedad eczematosa o atrófica, y 40 sesiones en los pacientes con placas.⁶ Sin embargo, estos pacientes deben continuar en terapia de mantenimiento indefinidamente.

Respecto al comportamiento del vitiligo, de 16 pacientes con este diagnóstico, 9 obtuvieron mejoría >95% de la superficie corporal comprometida correspondiendo al 6.25%; esta mejoría se logró con una dosis acumulativa de 379 julios/cm² y con 50 sesiones. Estos hallazgos son similares a los encontrados en otras publicaciones, en donde informan mejoría de vitiligo localizado en cara, con 25 sesiones, y en otras localizaciones con 50 sesiones. La repigmentación completa usualmente requiere entre 50-300 exposiciones, el 70% de los pacientes logran una mejoría satisfactoria y únicamente pocos pacientes alcanzan la repigmentación completa, si las lesiones se encuentran localizadas en sitios diferentes a la cara.⁶

Sobre las otras patologías tratadas con PUVA durante este período, se logró mejoría en 3 de 4 pacientes con dermatitis atópica, en 1 de 1 de los pacientes con parapsoriasis, prurito urémico, pitiriasis liquenoide crónica y reticuloide actínico. Aunque se incluyeron muy pocos pacientes con estas patologías, que permitan sacar conclusiones acerca del beneficio terapéutico del PUVA, el alto porcentaje de mejoría es alentador, para continuar teniendo en cuenta la fototerapia como una alternativa terapéutica en estas enfermedades.

En conclusión, de 73 pacientes tratados con PUVA en el CES, en el período comprendido entre 1997-1999, se logró una mejoría clínica del 93.6% en los pacientes que tuvieron continuidad en el tratamiento. Sólo fueron observadas complicaciones agudas leves en el 19% de los casos, y ningún paciente presentó complicaciones crónicas durante este período. La mayor eficacia del tratamiento (88.8%)

Experiencia con fototerapia UVA más psoralenos (PUVA)

fue observada en pacientes con MF. El tratamiento con PUVA demostró también ser útil en otras patologías diferentes a psoriasis, vitiligo y micosis fungoides.

Se recomienda el diseño de protocolos de tratamiento y la realización de estudios clínicos con mayor número de pacientes para enfermedades diferentes a psoriasis, vitiligo y micosis fungoides, que permitan evaluar el beneficio terapéutico del PUVA en estas entidades.

SUMMARY

A retrospective, descriptive study was realized in 73 patients, with the objective to describe the PUVA experience of the Department of Dermatology of the Instituto de Ciencias de la Salud (CES), between April 1997-April 1999.

Information was obtained from the patients' records, and a Houva-lite camera was used for treatment. Treatment was based on the American protocols.

Clinical improvement was found in 93.61% of the patients that had continued treatment. The main entities treated were psoriasis, vitiligo, and mycosis fungoides. Of the mycosis fungoides, 88.8% responded with this treatment. On the other entities this therapy was useful. Minor complications were observed in 19% of the cases, cutaneous carcinoma was not present during the time of development. It was confirmed that the PUVA can be an efficient and safe therapeutic alternative in the treatment of multiples dermatological entities.

Key words: phototherapy, mycosis fungoides, vitiligo, psoriasis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Honigsmann H, Szeimies RM, Fitzpatrick TB, et al. Photochemotherapy and photodynamic therapy. En: Freedberg I, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill, 1999; 2880-2900.
2. González E. PUVA for Psoriasis. *Dermatol Clin* 1995; 13:851-866.
3. Jaramillo AP. PUVA: fotoquimioterapia con psoralenos y UVA. En: Zuluaga A, Uribe C, Velázquez G. *Terapia Dermatológica*, CIB, 1998; 201-210.
4. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, et al. Oral methoxalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: A cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977; 68:328-335.
5. Sheridan R, Tompkins RG. Evaluation and management of the thermally injured patient En: Freedberg I, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill, 1999; 1505-1514.
6. Morison Wl. *Phototherapy and photochemotherapy of skin disease*. Raven Press, New York, 1991.
7. Stern RS, Laird N, Nelski J, et al. Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med* 1984; 310:1156-1161.
8. Young AR. Photochemotherapy and skin carcinogenesis. A critical review. En: Honigsmann H, Jori G, Young AR. *The Fundamental Bases of Phototherapy*. Milano, OEMF Spa, 1996; 77-87.
9. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Engl J Med* 1997; 336:1041-1045