



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

TESIS DOCTORAL:

FOTOTERAPIA EN LA POBLACIÓN DE ALICANTE: CARACTERÍSTICAS
EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS, ANÁLISIS DE RESPUESTA, EFECTOS
SECUNDARIOS Y RIESGO DE FOTOCARCINOGENÉISIS

MEMORIA DE DOCTORADO

Laura Cuesta Montero

DIRECTORES DE LA TESIS

Isabel Belinchón Romero

José Manuel Ramos Rincón

Alicante 2014



A Mariví, Diosdado, Pablo y Víctor

A Montxo

Agradecimientos

A la Dra. Isabel Belinchón Romero y al Dr. José Manuel Ramos Rincón, sin cuyo esfuerzo, colaboración y disponibilidad no habría sido posible esta memoria.

A todos los compañeros del Servicio de Dermatología del Hospital de Alicante, por la ayuda prestada en la elaboración de este trabajo.

A mi familia, sin cuyo apoyo y confianza no habría llegado hasta aquí.

A todos aquellos que han colaborado en algún modo a la realización de este trabajo.





I. ÍNDICE

I.	ÍNDICE	1
II.	INTRODUCCIÓN	7
	II.1. Introducción histórica	8
	II.2. Tipos de radiaciones	10
	II.3. Fuentes de radiación	13
	II.3.1. Luz solar	13
	II.3.2. Fuentes artificiales	13
	II.3.2.1. Fuentes incandescentes	13
	II.3.2.2. Fuentes de arco	13
	II.3.2.3. Láseres	14
	II.4. Mecanismo de acción de la fototerapia	15
	II.4.1. Mecanismos comunes a los diversos tipos de fototerapia	15
	II.4.2. Efectos de la radiación UVB	16
	II.4.3. Efectos de la radiación UVA	17
	II.4.4. Efectos propios de la terapia PUVA	17
	II.5. Tipos de fototerapia empleada en Dermatología	19
	II.5.1. Radiación UVB	19
	II.5.1.1. Protocolo de tratamiento	19
	II.5.1.2. Dermatitis tratadas con UVB	20
	II.5.1.3. Efectos secundarios de la radiación UVB	22
	II.5.2. Radiación UVA	24
	II.5.2.1. Dermatitis tratadas con radiación UVA	24
	II.5.2.2. Efectos secundarios de la radiación UVA	27
	II.5.3. Radiación UVA con psoralenos (Terapia PUVA)	27
	II.5.3.1. Psoralenos	28
	II.5.3.2. Protocolos terapéuticos	29
	II.5.3.3. Dermatitis tratadas con PUVA	31
	II.5.3.4. Efectos secundarios	35
	II.6. Consideraciones especiales de la fototerapia en la población pediátrica ..	38
	II.7. Fotocarcinogénesis	40
	II.7.1. Definición y aspectos moleculares	40
	II.7.2. Fotocarcinogénesis y fotoprotección	42

II.7.3. Fotocarcinogénesis y fototerapia	43
III. JUSTIFICACIÓN.....	45
IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	47
IV.1. Hipótesis	48
IV.2. Objetivos.....	49
IV.2.1. Objetivo principal	49
IV.2.2. Objetivos secundarios	49
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	50
V.1. Pacientes y diseño del estudio.....	51
V.1.1. Ámbito del estudio.....	51
V.1.2. Diseño del estudio.....	51
V.1.2.1. Población a estudio	52
V.2. Unidad de Fototerapia	52
V.2.1. Características de la Unidad de Fototerapia	52
V.2.2. Procedimientos	53
V.2.3. Protocolos	54
V.2.3.1. Protocolo PUVA oral	54
V.2.3.2. Protocolo UVBBE.....	55
V.2.3.3. Protocolo PUVA baño manos y pies.....	56
V.2.3.4. Protocolo UVA	57
V.2.4. Base de datos de la Unidad de Fototerapia.....	57
V.3. Descripción del estudio	58
V.3.1. Fases del estudio	58
V.3.1.1. Primera fase	58
V.3.1.2. Segunda fase	58
V.3.2. Variables registradas.....	59
V.3.2.1. Variables explicativas	59
V.3.2.2. Variables de resultado	64
V.4. Aspectos éticos y de confidencialidad de datos.....	66
V.5. Análisis estadístico.....	67
VI. RESULTADOS	69
VI.1. Descripción de las principales patologías atendidas en nuestra población	70
VI.1.1. Características epidemiológicas de la población atendida.....	70
VI.1.2. Tratamientos previos y concomitantes a la fototerapia	72

VI.1.3. Dermatosis tratadas con fototerapia.....	73
VI.1.4. Tratamiento con fototerapia.....	74
VI.1.4.1. Tipos de fototerapia administrada.....	74
VI.1.4.2. Indicaciones de fototerapia según las dermatosis	76
VI.1.4.3. Características de la fototerapia administrada	79
VI.2. Respuesta a la fototerapia en las diferentes entidades clínicas	81
VI.2.1. Respuesta de la fototerapia de forma general	81
VI.2.1.1. Análisis de la respuesta general por intención de tratamiento	81
VI.2.2. Psoriasis	83
VI.2.2.1. Psoriasis en placas	84
VI.2.2.2. Psoriasis palmo-plantar.....	85
VI.2.2.3. Psoriasis en gotas.....	87
VI.2.3. Micosis fungoide	87
VI.2.4. Dermatitis atópica.....	88
VI.2.5. Vitíligo.....	89
VI.3. Población pediátrica.....	90
VI.3.1. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas	90
VI.3.2. Principales dermatosis tratadas con fototerapia y fototerapia administrada	91
VI.3.2.1. Dermatosis tratadas con fototerapia.....	91
VI.3.2.2. Características de la fototerapia.....	91
VI.3.3. Resultados obtenidos y efectos adversos	92
VI.4. Efectos adversos de la fototerapia a corto plazo.....	95
VI.4.1. Efectos adversos	95
VI.4.2. Pacientes que presentaron efectos adversos	96
VI.4.2.1. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas.....	96
VI.4.2.2. Principales diagnósticos.....	97
VI.4.3. Descripción de los diferentes efectos adversos	98
VI.4.3.1. Eritema	98
VI.4.3.2. Lesiones hiperpigmentadas.....	99
VI.4.3.3. Otros efectos secundarios	100
VI.4.3.4. Suspensión del tratamiento por efectos secundarios	101
VI.5. Motivos de suspensión de la fototerapia.....	104
VI.5.1. Suspensión del tratamiento de forma general	104
VI.5.2. Suspensión por efectos adversos	106
VI.5.3. Suspensión por falta de eficacia	107
VI.5.4. Suspensión por decisión propia	108

VI.6. Hábitos de exposición solar y posibles efectos carcinogénicos de la fototerapia.....	110
VI.6.1. Descripción de la población incluida en el estudio	110
VI.6.1.1. Características epidemiológicas.....	110
VI.6.1.2. Características del tratamiento con fototerapia.....	113
VI.6.2. Hábitos de exposición solar	114
VI.6.3. Evaluación de los efectos fotocarcinogénicos de la fototerapia	118
VI.6.3.1. Pacientes que presentaron lesiones fotocarcinogénicas	118
VI.6.3.2. Factores clínicos, epidemiológicos y terapéuticos relacionados con la fotocarcinogénesis	120
VII. DISCUSIÓN.....	123
VII.1. Descripción de las principales patologías atendidas en nuestra población	124
VII.1.1. Características epidemiológicas de la población atendida.....	124
VII.1.2. Tratamientos previos y concomitantes a la fototerapia.....	125
VII.1.3. Dermatosis tratadas con fototerapia.....	125
VII.1.4. Tratamiento con fototerapia.....	126
VII.1.4.1. Tipos de fototerapia administrada	126
VII.1.4.2. Características de la fototerapia administrada	127
VII.2. Respuesta a la fototerapia en las diferentes entidades clínicas	127
VII.2.1. Psoriasis	127
VII.2.1.1. Psoriasis en placas	127
VII.2.1.2. Psoriasis palmo-plantar	128
VII.2.1.3. Psoriasis en gotas.....	130
VII.2.2. Micosis fungoide.....	131
VII.2.3. Dermatitis atópica	132
VII.2.4. Vitíligo	133
VII.3. Población pediátrica	134
VII.3.1. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas	134
VII.3.2. Principales dermatosis tratadas con fototerapia y fototerapia administrada	134
VII.3.2.1. Dermatosis tratadas con fototerapia	134
VII.3.2.2. Características de la fototerapia.....	135
VII.3.3. Principales resultados obtenidos y efectos secundarios.....	136

VII.4.	Efectos adversos de la fototerapia a corto plazo	139
VII.4.1.	Efectos adversos	139
VII.4.2.	Pacientes que presentaron efectos adversos.....	139
VII.4.3.	Descripción de los diferentes efectos adversos.....	140
VII.5.	Motivos de suspensión de la fototerapia	143
VII.5.1.	Suspensión del tratamiento de forma general	143
VII.5.2.	Suspensión por efectos adversos.....	144
VII.5.3.	Suspensión por falta de eficacia.....	144
VII.5.4.	Suspensión por decisión propia	145
VII.6.	Hábitos de exposición solar y posibles efectos carcinogénicos de la fototerapia 146	
VII.6.1.	Hábitos de exposición solar	146
VII.6.2.	Evaluación de los efectos fotocarcinogénicos de la fototerapia	148
	VII.6.2.1. Pacientes que presentan lesiones fotocarcinogénicas	148
	VII.6.2.2. Factores clínicos, epidemiológicos y terapéuticos relacionados con la fotocarcinogénesis	150
VIII.	LIMITACIONES	154
IX.	CONCLUSIONES	156
X.	ABREVIATURAS.....	159
XI.	TABLAS Y FIGURAS	161
XII.	BIBLIOGRAFIA	165
XIII.	ANEXOS	190
	Anexo 3.1. Características generales del paciente.....	194
	Anexo 3.2. Tratamiento pautado	195
	Anexo 3.3. Resultados obtenidos, efectos adversos y suspensión del tratamiento	195



II. INTRODUCCIÓN

II.1. Introducción histórica

Los efectos beneficiosos del sol son conocidos desde la antigüedad, cuando las grandes civilizaciones adoraban a un dios del sol. En el antiguo Egipto ya se empleaba la fototerapia con psoralenos, lo que en nuestros días es conocido como radiación ultravioleta (UV) junto a psoralenos, principalmente para el vitíligo, usando extractos de algunas plantas seguidos de la exposición a la radiación solar^{1,2}.

La fototerapia moderna comenzó alrededor de 1900, cuando Niels Ryberg Finsen trató con buenos resultados la tuberculosis cutánea con radiación UV³, trabajo que le supuso el Premio Nobel de Medicina en 1903. Posteriormente, en la década de 1920, el uso de breas seguido de radiación UV se convirtió en el tratamiento estándar de la psoriasis.

Las entidades clásicamente tratadas con fototerapia han sido la psoriasis y la dermatitis atópica. El primer tipo de fototerapia empleado para la psoriasis fue el conocido como “régimen de Goeckermann”, que implicaba la aplicación de alquitrán de hulla seguido de radiación UV⁴. En 1976, Fischer⁵ demostró que la radiación UV con una longitud de onda de 313nm era efectiva en el tratamiento de la psoriasis. Unos años más tarde se estableció que el espectro más eficaz, considerando la menor dosis efectiva que produjera el mínimo eritema, era entre 295 y 313nm, lo que se conoce como ultravioleta B de banda estrecha (UVBBE)⁶⁻⁹. En los años 90, se introdujo la fototerapia ultravioleta A (UVA) (concretamente la fototerapia UVA1) para el tratamiento de la dermatitis atópica¹⁰.

La terapia con psoralenos orales (fármacos fotosensibilizantes) seguida de la exposición a la luz solar o a radiación UV fue descrita por primera vez para el tratamiento del vitíligo¹¹. Unos años más tarde, Lerner¹² determinó que la radiación UVA era la más eficiente para activar el psoraleno. Posteriormente, en 1974, Parrish y cols¹³, demostraron que los psoralenos orales seguidos de radiación UVA eran muy efectivos en el tratamiento de la psoriasis, y fue entonces cuando se acuñó el término de PUVA (Psoralenos más UVA). A partir de ese momento, principalmente en los países escandinavos, se desarrolló una nueva terapia, que consistía en la aplicación tópica de psoraleno en forma de baño, seguida de la radiación UVA, lo que se conoce como baño PUVA¹⁴.

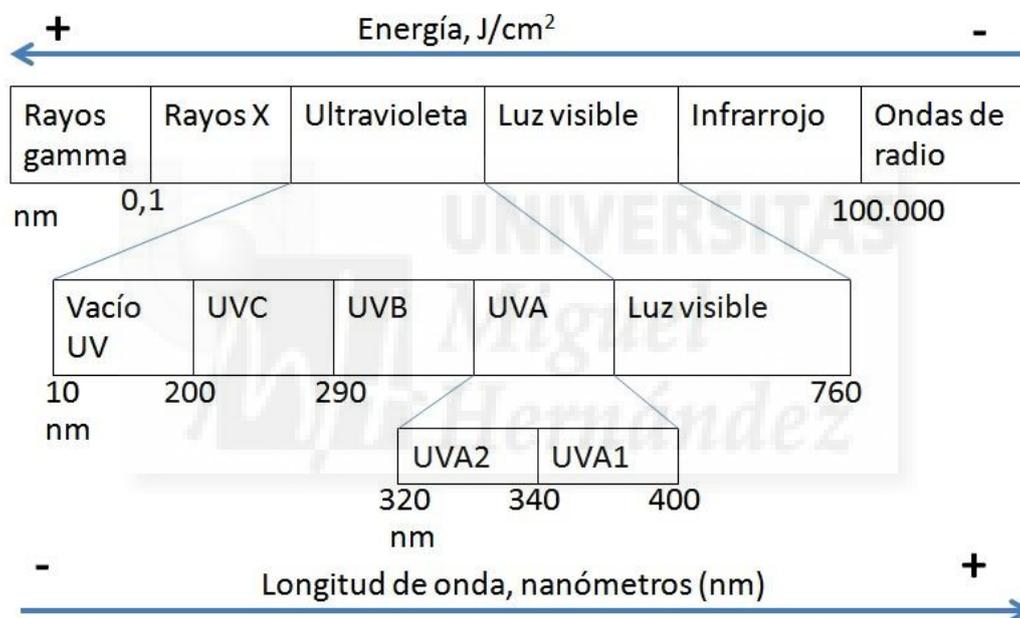
En los últimos años el conocimiento de la fototerapia ha progresado considerablemente, por lo que también sus usos se han extendido, y, actualmente, se considera un tratamiento de primera o segunda línea en multitud de entidades.



II.2. Tipos de radiaciones

La radiación ultravioleta y la luz visible forman parte del espectro electromagnético, que incluye un amplio rango de longitudes de onda, desde ondas de alta energía como los rayos X a ondas de baja energía como las ondas de radio (Fig. II.2-1)^{15,16}. Las longitudes de onda más cortas se asocian con la radiación de máxima energía, y las longitudes de onda más largas, con la radiación de mínima energía. Tanto la luz ultravioleta como la luz visible (que abarca las longitudes de onda percibidas como color por el ojo humano) se emplean con fines terapéuticos.

Figura II.2-1. Espectro electromagnético dividido en las principales regiones de longitud de onda. Adaptado de Höningsmann, Dermatology¹⁶.



Las longitudes de onda más cortas (Rayos gamma o Rayos X) se asocian con la radiación de máxima energía; mientras que longitudes de onda más largas (Infrarrojos y ondas de radio) se asocian con la mínima energía.

La radiación UV se encuentra en nuestro entorno formando parte de la radiación electromagnética, que proviene del sol. Aunque esta fuente de radiación es la más importante, también recibimos UV procedente de fuentes comunes en nuestro medio, como luces fluorescentes y bombillas incandescentes. La radiación UV alcanza longitudes de onda entre 200 y 400nm, si bien, en la superficie de la tierra la radiación menor de 290nm es absorbida por el ozono de la estratósfera y no llega a la superficie

terrestre. La radiación UV se clasifica en tres grupos, según su longitud de onda: corta UVC (200-290nm), media UVB (290-320nm) y larga UVA (320-400nm), siendo estas dos últimas las más empleadas en Dermatología.

La radiación UVC (200-290nm) es la más peligrosa para el individuo, ya que el ADN la absorbe intensamente, y puede ser letal para las células de la epidermis¹⁷. Las lámparas de UVC emiten una longitud de onda de 254nm y se utilizan para purificar el aire y el agua. En Medicina se han empleado principalmente en Oncología^{18,19}, y también en Oftalmología²⁰. En Dermatología se ha usado en el tratamiento de las onicomycosis²¹.

La radiación UVB (290-320nm) incluye las longitudes de onda con mayor actividad biológica que alcanzan la superficie de la tierra. Representa sólo el 5% de la radiación UV y el 0,5% de la radiación total que llega a la tierra. Su espectro es muy amplio y, por tanto, sus efectos muy variables, según la longitud de onda que empleemos. Dentro de este espectro se encuentra la radiación UVBBE, que emite una longitud de onda con un pico muy estrecho, entre los 311 y 312nm²², así como el láser excímero, que emite una longitud de onda de 308nm.

La radiación UVA (320-400nm) constituye alrededor del 95% de la radiación que alcanza la superficie terrestre. Se ha dividido en dos bandas, UVA1 (340-400nm) y UVA2 (320-340nm). La primera, debido a su longitud de onda más larga, es capaz de penetrar más profundamente en la piel, y tiene la capacidad de modificar las células T intradérmicas, las células de Langerhans y los mastocitos²³. La radiación UVA2 es más parecida a la radiación UVB en su capacidad de producir eritema y lesiones fotocarcinogénicas¹⁶. La eficacia biológica de la radiación UVB es unas 1000 veces superior a la de la radiación UVA, por lo que la dosis de exposición se puede medir en J/cm^2 para ambos tratamientos, o emplear mJ/cm^2 para UVB²⁴.

El espectro de luz visible (400-760nm) está definido por las longitudes de onda que son percibidas como color por la retina. Por lo general, las respuestas de la piel a la luz visible requieren una fotosensibilización, como es el caso del ácido aminolevulínico en la terapia fotodinámica^{17,25}.

Los rayos X y los rayos gamma ocupan el extremo de longitud de onda corta (alta energía) del espectro electromagnético. Estas radiaciones ionizan moléculas de forma indiscriminada, y se conocen también como radiación ionizante. Se emplean en la radioterapia oncológica, ya que destruyen las células tumorales ionizando moléculas de agua y produciendo radicales libres que dañan el ADN¹⁷.

La radiación Infrarroja (IR) abarca longitudes de onda menores que la radiación visible, y por tanto, tiene menos energía. Se subdivide en IR-A (760-1440nm), IR-B (1440-3000nm) e IR-C (3000nm-1mm). La radiación IR-A, a diferencia de las otras dos, es capaz de penetrar en la dermis y ejercer efectos biológicos. Algunos estudios sugieren que la longitud de onda IR-A puede dañar la piel, aunque también podría ejercer efectos terapéuticos^{17,25}.



II.3. Fuentes de radiación

II.3.1. Luz solar

Constituye la principal fuente de radiación ultravioleta y radiación visible. Las longitudes de onda menores de 290nm emitidas por el sol son filtradas por la capa de ozono y el oxígeno molecular de la estratosfera. Esta filtración por el ozono es muy importante ya que la radiación UVC es muy perjudicial para los seres vivos. Tanto la transmisión de la radiación UVC como UVB a través de la atmósfera varía de manera exponencial con la concentración de ozono, por lo que pequeños cambios de la capa de ozono pueden determinar grandes aumentos de la irradiancia UV sobre la superficie terrestre (entendida como la potencia de la radiación ultravioleta por unidad de superficie)²⁶. Existen además otros factores ambientales que van a condicionar la radiación UV que alcanza la tierra, como son la latitud, la geografía, la contaminación del aire, la hora del día, así como la reflexión de los rayos en la corteza terrestre²⁷.

II.3.2. Fuentes artificiales

II.3.2.1. Fuentes incandescentes

Las fuentes de luz incandescente son bombillas eléctricas, lámparas reflectoras y algunas bombillas de yoduro de cuarzo. La mayor parte de la radiación emitida corresponde al espectro visible e infrarrojo. Por lo general no emiten longitudes de onda menores de 360nm, ya que están revestidas de cubiertas de vidrio que sólo transmiten radiación UVA y luz visible. Algunas lámparas de yoduro de cuarzo pueden emitir radiación UVB.

II.3.2.2. Fuentes de arco

Las fuentes de arco son lámparas de xenón, lámparas de mercurio de media y alta presión, lámparas fluorescentes y lámparas de haluros. Las lámparas de xenón emiten radiación UV y luz visible, y son las fuentes más empleadas en simuladores solares. Las lámparas de mercurio de media y alta presión se suelen emplear como fuentes de UVB, aunque la distribución de su potencia espectral corresponde sobre todo al rango UVA y visible.

Las lámparas solares UVB de uso habitual y las lámparas de UVA para tratamiento con PUVA son lámparas fluorescentes, constituidas por lámparas de arco de mercurio de baja presión modificadas, que consisten en un tubo de vidrio que contiene el gas mercurio con electrodos en ambos extremos. La superficie interna del tubo de vidrio está revestida por un fósforo que absorbe la radiación de 254nm y vuelve a emitir la energía en longitudes de onda más largas. La composición química del fósforo determina qué longitudes de onda son reemitidas. La mayoría de las lámparas fluorescentes emiten principalmente en rango UVB, con una pequeña porción de radiación UVA. Se ha desarrollado una lámpara fluorescente con un pico de emisión importante en 311nm, conocida como Philips TL/01²⁷.

Las lámparas de Wood son lámparas fluorescentes emisoras de UVA, con una cubierta de vidrio que absorbe radiación visible y transmite UVA.

Las lámparas de haluros emiten en un espectro continuo de alta intensidad de UVB y principalmente de UVA. Se diferencian de las lámparas de arco de mercurio en que estas emiten rangos estrechos de longitudes de onda, mientras que las de haluros emiten un rango continuo. Se emplean cada vez más como fuente UVB y UVA para fototerapia¹⁷.

II.3.2.3. Láseres

Los láseres son dispositivos que se caracterizan por generar haces de radiación monocromática, por lo tanto, son capaces de concentrar grandes cantidades de energía en un pequeño espacio, hecho en el que se basa su uso en Dermatología. Pueden emitir longitudes de onda UV (como el láser excímero), visibles e infrarrojas (como el láser de Nododimio-YAG), y pueden operar como fuentes continuas o pulsadas.

II.4. Mecanismo de acción de la fototerapia

II.4.1. *Mecanismos comunes a los diversos tipos de fototerapia*

La primera ley de la fotoquímica, expuesta por Grotthus y Draper en 1818, afirma que sólo la luz absorbida puede causar un cambio fotoquímico. Cuando una molécula en estado basal absorbe la energía de un fotón de radiación UV o visible, pasa a un estado excitado durante un periodo muy breve, conocido como estado excitado singlete. Una molécula puede absorber fotones sólo de determinadas energías, por lo que cada molécula tiene un espectro de absorción único. Desde el estado singlete, la molécula puede volver al estado basal emitiendo energía como luz (fluorescencia) o como calor. También desde este estado puede sufrir una reacción química para formar fotoproductos o bien pasar a un estado excitado de menor energía y mayor duración, llamado estado excitado triplete, desde el cual también puede formar fotoproductos o emitir energía.

Por tanto, los estados excitados, ya sea en singlete o en triplete, son los responsables de la eficacia de la luz para el tratamiento. Por un lado, la formación de fotoproductos es muy importante, ya que éstos son los que van a iniciar las respuestas biológicas. Por otro, el calor producido por estas reacciones es el principal responsable de los efectos locales de la luz.

Además de los efectos sobre el ADN provocados por los fotoproductos, también son importantes los efectos inmunomoduladores, que no son específicos de un solo tipo de radiación UV.

La radiación UVB, como hemos comentado anteriormente, tiene una longitud de onda más corta que la UVA, por lo que penetra más superficialmente en la dermis. Por tanto, la fototerapia UVB afecta, principalmente, a la función de los queratinocitos y las células de Langerhans de la epidermis, mientras que la radiación UVA afecta a los fibroblastos dérmicos, las células dendríticas dérmicas, las células endoteliales, los linfocitos T de la dermis, los mastocitos y los granulocitos⁴.

Los efectos fotoinmunológicos inducidos por radiación UVB y UVA1 pertenecen a 3 categorías^{4,28}: 1) efectos sobre mediadores solubles, 2) modulación de la expresión de moléculas asociadas con la superficie celular y 3) inducción de la apoptosis.

Respecto a los mediadores solubles, parece que las interleucinas (IL) 6, 10 y 12, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) juegan un importante papel en la inmunosupresión^{29,30}. Aunque no se conocen por completo las interacciones entre las diferentes citocinas, la actividad de la IL-10 es muy importante³¹, ya que parece que podría inhibir la capacidad de presentación de antígenos de las células de Langerhans. Por otro lado, también se conoce que la formación de dímeros de pirimidina es una causa directa de inmunosupresión inducida por radiación UV³².

En la actualidad se cree que el efecto apoptótico tiene una importancia fundamental en la fototerapia³³, a través de las caspasas, entre otros mediadores. Los linfocitos T son más susceptibles a la apoptosis inducida por radiación UV que los queratinocitos o los monocitos. Esto resulta clave en las enfermedades cutáneas mediadas por linfocitos T, como la dermatitis atópica, la psoriasis o los linfomas cutáneos de células T.

Se ha propuesto que la mayor eficacia de la radiación UVBBE respecto a UVB de banda ancha se deba a que, dado que penetra más profundamente, puede inducir de forma más eficiente la apoptosis de los linfocitos T en los infiltrados dérmicos. También cabe destacar, que los linfocitos T malignos son más susceptibles a la apoptosis inducida por radiación UVA1 que los linfocitos T normales³⁴, probablemente por la mayor disponibilidad de caspasas, que son proteínas mediadoras esenciales en los procesos de apoptosis.

II.4.2. *Efectos de la radiación UVB*

La molécula diana de la radiación UVB es el ADN nuclear. La absorción de radiación UV por los nucleótidos produce fotoproductos de ADN, principalmente dímeros de pirimidina y otros fotoproductos que, en último lugar, inhiben la síntesis del ADN. Por tanto, esto podría ser útil para suprimir la síntesis acelerada de ADN que se encuentra en las células epidérmicas en la psoriasis⁴.

La radiación UVB también produce una sobre-regulación del gen supresor de tumores p53, que interviene en el control del ciclo celular. Esto produciría una detención del mismo (lo que permitiría reparar el ADN dañado, si lo hay) o bien una apoptosis celular (si el ADN está demasiado dañado para ser reparado)¹⁶.

Además se ha observado que tiene un efecto antimicrobiano, actuando directamente sobre la flora local, e indirectamente induciendo péptidos antimicrobianos en los queratinocitos humanos³⁵⁻³⁷.

II.4.3. *Efectos de la radiación UVA*

Al igual que los otros tipos de fototerapia, la terapia UVA basa su efecto terapéutico en la apoptosis de las células T. En este caso se produce por dos vías, mediante la síntesis de proteínas (vía que comparte con la radiación UVB) y mediante el daño directo de la membrana mitocondrial a través de singletes de oxígeno, que no requiere la síntesis de proteínas, y que, por tanto, es una vía más rápida^{38,39}. Además también se conoce que puede aumentar la expresión de colagenasa (una metaloproteínasa-1 de la matriz celular)⁴⁰, así como disminuir los niveles de interferón gamma (INF- γ)⁴¹, el número de células de Langerhans y de mastocitos en la dermis⁴².

II.4.4. *Efectos propios de la terapia PUVA*

El fundamento de la terapia PUVA se basa en producir reacciones fototóxicas controladas, que se producen cuando los psoralenos son fotoactivados por la radiación UVA. El psoraleno ingresa en el núcleo celular y se intercala en la doble cadena de ADN. Una vez que se ha irradiado con UVA un fotón de luz es absorbido, si la base adyacente es una pirimidina (citosina o timina), el psoraleno en estado excitado puede formar un enlace covalente con la base, lo que da origen a un fotoaducto. Después el fotoaducto puede absorber otro fotón de luz UVA y unirse a una base pirimidínica de la cadena opuesta del ADN, lo que establece un enlace transversal entre las dos cadenas de ADN. Los enlaces transversales ADN-psoraleno son particularmente tóxicos para las células, ya que provocan una detención del ciclo celular, y son importantes para el efecto fototerapéutico de PUVA^{1,43,44}. Si bien, se cree que estos enlaces no son el único mecanismo implicado en este tratamiento, ya que los psoralenos también reaccionan con ARN, proteínas y otros componentes celulares, mediante la unión directa o bien mediante la producción de radicales libres^{43,45}.

Los psoralenos también estimulan la melanogénesis, lo que implica la fotoconjugación de los psoralenos con el ADN de los melanocitos, su mitosis y posterior proliferación; mayor formación y melanización de melanosomas, aumento de la transferencia de melanosomas a queratinocitos y activación y mayor síntesis de tirosina, mediada en parte por estimulación de la actividad de AMP cíclico.



II.5. Tipos de fototerapia empleada en Dermatología

II.5.1. Radiación UVB

La radiación UVB abarca el espectro de luz UV comprendido entre 290 y 320nm⁴⁶. Fue el primer tipo de fototerapia empleado para el tratamiento de la psoriasis, mediante el conocido “régimen de Goeckermann”, que implicaba la aplicación de alquitrán de hulla seguido de radiación UVB⁴. Este régimen fue abandonado debido al potencial riesgo carcinogénico de la combinación. En la actualidad la radiación UVB de banda ancha ha sido sustituida casi por completo por UVBBE, si bien algunos autores todavía lo incluyen en el arsenal terapéutico de la psoriasis⁴⁷.

En los años setenta, Fischer⁵ describió que la luz UV en una longitud de onda de 313nm era efectiva en el tratamiento de las placas de psoriasis. Unos años más tarde se estableció que el espectro más eficaz era entre 295 y 313nm⁶⁻⁹. Estos estudios permitieron el desarrollo en los años noventa de una lámpara fluorescente, conocida como Philips TL/01, que emite una luz UV con un pico muy estrecho, entre los 311 y 312nm^{22,27}. Actualmente este tipo de terapia está muy extendida en toda Europa, y particularmente en España, siendo muy infrecuente el uso de UVB de banda ancha.

II.5.1.1. Protocolo de tratamiento

En la actualidad no está establecido cuál es la pauta terapéutica ideal en el tratamiento con UVBBE. Existen dos protocolos, uno de ellos basado en el fototipo del paciente y el otro en la dosis eritematogénica mínima (DEM). El protocolo basado en el fototipo es el más empleado en nuestro país, debido principalmente a que puede iniciarse el tratamiento de forma más rápida, ya que permite un cálculo de la dosis más fácil. El protocolo basado en la DEM, precisa calcular esta dosis mínima, y por tanto, mayor tiempo de espera, pero permite un ajuste de la dosis más individualizado. Sin embargo, no se han demostrado diferencias significativas entre una y otra modalidad, en cuanto a eficacia y seguridad⁴⁸.

Si se tolera la dosis inicial, la mayoría de autores considera que se debe aumentar la dosis un 10-20%, o bien, realizar incrementos fijos por sesión. Es importante valorar al paciente después de cada sesión. Si se observa eritema asintomático, se puede mantener la dosis previa; mientras que si aparecen síntomas, es necesario suspender el tratamiento una o dos sesiones, reiniciándose con la última dosis que fue bien tolerada.

La frecuencia óptima de las sesiones para el tratamiento de la psoriasis es de 3 por semana, aunque puede variar entre 2 y 5 sesiones. En relación al potencial carcinogénico (que se desarrollará en profundidad en un apartado posterior), se ha establecido que entre 400 y 1200 sesiones durante toda la vida podrían incrementar el riesgo de padecer cáncer cutáneo no melanoma entre 1,2 y 2 veces respecto a la población general⁴⁹.

II.5.1.2. Dermatitis tratadas con UVB

II.5.1.2.1. Psoriasis

Existen pocos estudios que comparen UVBBE con UVB de banda ancha, aunque parece claro que la primera es superior en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada y extensa, tanto en la mejoría obtenida como en el tiempo de remisión^{9,50,51}, así como en el tiempo necesario para conseguir el aclaramiento⁵². En la actualidad UVBBE se considera un tratamiento de primera línea en la psoriasis en placas moderada y extensa debido a su eficacia, seguridad y coste^{53,54}. Cabe esperar una respuesta satisfactoria (PASI 75-90) en el 40-80% de los pacientes al final del tratamiento (unas 6-8 semanas), aunque el inicio de la respuesta ocurre hacia la segunda semana (6-8 sesiones)⁵⁵. No existen estudios contrastados acerca de su utilidad en la psoriasis eritrodérmica o pustulosa.

Hay que señalar que es necesario un mayor tiempo de exposición con UVBBE para conseguir los mismos resultados, así como dosis de 4 a 6 veces mayores que las dosis de UVB de banda ancha para producir similares efectos eritematógenos^{56,57}. Si lo comparamos con PUVA, este último ha demostrado ser más eficaz en el control de las placas de psoriasis recalcitrantes, si bien, la mayoría de autores considera que obtienen resultados similares^{58,59}. Actualmente se establece que UVBBE es equivalente o casi equivalente al tratamiento con PUVA, sin los inconvenientes de esta última^{22,60,61}.

La terapia UVBBE no está indicada para el control a largo plazo, recomendándose su suspensión en el momento de alcanzar la respuesta completa o casi completa. Tras la suspensión, la recaída ocurre en el 30-60% de los pacientes en un intervalo de 12 semanas, y solo el 10-25% se mantiene sin lesiones después de pasados 6 meses⁴⁸.

II.5.1.2.2. Dermatitis atópica

El tratamiento con UVBBE ha demostrado su eficacia en los brotes moderados de dermatitis atópica y en el mantenimiento de la respuesta obtenida con otros tratamientos^{62,63}, permitiendo también un ahorro de corticoides⁶⁴. Esta terapia ha resultado ideal para el tratamiento de mantenimiento después de utilizar UVA1 en altas dosis en la fase inicial de manejo de una exacerbación aguda y grave^{63,65,66}.

II.5.1.2.3. Vitíligo

La terapia UVBBE fue empleada por primera vez para el vitíligo en 1997⁶⁷. El tratamiento más eficaz para esta entidad es la terapia PUVA oral, si bien, UVBBE ha demostrado ser más eficaz que UVB de banda ancha, los corticoides tópicos y la terapia PUVA tópica^{67,68}.

El tratamiento con UVBBE permite una repigmentación mayor del 75% en el 40-60% de los pacientes, tras un periodo de tratamiento de 6 a 24 meses. Cuando ocurre esta repigmentación, aparece en las primeras 6-12 semanas⁶⁹. También es conocido que las zonas que mejor responden son el tronco y la cara, y las que peor lo hacen son las zonas acras⁷⁰.

II.5.1.2.4. Micosis fungoide

El primer tratamiento con UVB para la micosis fungoide se realizó en 1982 por Milstein y cols⁷¹. En una encuesta realizada a dermatólogos de la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos⁷², UVBBE fue considerada la primera opción de tratamiento en los pacientes en estadios iniciales (T1) en fototipos I y II. En estadios superiores o en fototipos más altos PUVA oral se considera de elección. Diederer⁷³ y Ahmad⁷⁴, realizaron por separado dos estudios comparando UVBBE con PUVA oral, obteniendo tasas de remisión, así como tiempo libre de enfermedad similares. Estos autores aconsejan el empleo de UVBBE en pacientes en estadios iniciales, y cambiar a PUVA oral si existe progresión o pérdida de respuesta⁷⁵. Cabe destacar que el tiempo de remisión es corto en los pacientes tratados con UVBBE, lo que suele exigir pautas de mantenimiento.

II.5.1.2.5. Otras dermatosis

La terapia con UVBBE constituye una alternativa razonable para los pacientes con **fotodermatosis**, en la inducción de tolerancia al sol²². Está indicada en pacientes con prurigo actínico, hidroa vacciniforme, urticaria solar idiopática y erupción polimorfa lumínica⁷⁶⁻⁷⁸. En esta última, UVBBE no ha demostrado diferencias significativas respecto a PUVA oral⁷⁹.

El **liquen plano** ha sido tratado con mejoría con PUVA oral y tópico y con UVB de banda ancha⁷⁶. El tratamiento con UVBBE se describió en 2002⁸⁰ en 5 pacientes, con resolución completa de las lesiones, lo que ha sido confirmado posteriormente.

En muchos estudios se ha demostrado la eficacia de UVBBE en el control del **prurito** de diversas causas: insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, policitemia vera, etc^{76,81-83}. Según algunos estudios el tratamiento con UVB de banda ancha podría ser más eficaz que UVBBE en determinados pacientes⁸⁴.

También se han obtenido buenos resultados con UVBBE en pacientes con **urticaria crónica** que no responden a antihistamínicos orales^{85,86}. En estos momentos podría considerarse un tratamiento de segunda línea, si bien, las últimas guías europeas lo clasifican entre los tratamientos con escasa evidencia⁸⁷.

La terapia UVBBE ha sido empleada también en otras dermatosis de forma aislada, como granuloma anular⁸⁸, dermatitis seborreica⁸⁹, alopecia areata⁹⁰, dermatitis perforantes⁹¹, EICH (Enfermedad de Injerto Contra Huésped)⁹² o foliculitis eosinofílica⁹³, con resultados diversos.

II.5.1.3. Efectos secundarios de la radiación UVB

II.5.1.3.1. Efectos secundarios a corto plazo

Eritema. Suele ser más frecuente que con PUVA, ya que aparece en alrededor del 50% de los ciclos terapéuticos, aunque es de menor duración⁵⁹ y de aparición más precoz, en las primeras 24 horas¹. Puede requerir modificar el protocolo de tratamiento, aunque únicamente suele ser causa de suspensión en el 2% de los casos²⁴. A fin de evitarlo es recomendable retirar todos los fármacos fotosensibles o fototóxicos si es posible.

Prurito. Su frecuencia es mayor en las primeras sesiones, muchas veces asociado al eritema. En ocasiones es secundario a la xerosis cutánea, por lo que suele mejorar con emolientes y antihistamínicos orales. Recientemente se ha señalado que el prurito en las lesiones durante el tratamiento en pacientes con psoriasis puede ser un marcador pronóstico de que se requerirá un mayor número de sesiones y un tratamiento más prolongado⁹⁴.

Otro de los efectos secundarios comunicados es la aparición de **ampollas** asintomáticas en las zonas que han recibido la radiación, entre 96 y 120 horas tras el tratamiento, sin implicación de las áreas de piel sana perilesionales, probablemente debidas a una reducción rápida de la acantosis en la piel lesionada, aunque todavía no se ha establecido el mecanismo patogénico exacto⁹⁵.

II.5.1.3.2. Efectos secundarios a largo plazo

Fotoenvejecimiento. Hoy día se conoce que la exposición crónica a la radiación UVB y UVA acelera el fotoenvejecimiento, si bien, no se han realizado estudios de forma específica para evaluar los efectos de la terapia UVBBE en este aspecto.

Carcinogénesis. Actualmente se sabe que el potencial carcinogénico de la radiación UVBBE es similar al de UVB de banda ancha, aunque menor que el de la terapia PUVA. Hasta la fecha existen pocos estudios retrospectivos que analicen este hecho^{96,97}, y la mayoría de ellos con poco tiempo de seguimiento. Uno de los más amplios, realizado por Hearn y cols⁹⁸, en pacientes con 22 años de seguimiento, no demostró un aumento del riesgo de cáncer cutáneo melanoma y no melanoma con esta terapia. Por tanto, no se dispone de datos suficientes para poder afirmar con seguridad que no existe un riesgo aumentado de carcinogénesis, aunque los datos publicados hasta la fecha orientan en esta dirección^{99,100}.

Cabe señalar en este apartado que la fototerapia UVBBE puede ser empleada de forma segura en niños, en embarazadas (no ha demostrado daño fetal), en pacientes con hepatopatías crónicas, pacientes inmunodeprimidos o pacientes con neoplasias viscerales^{24,101-103}.

II.5.2. Radiación UVA

La fototerapia UVA más utilizada de forma terapéutica es la fototerapia UVA1, que emplea la radiación UVA en el espectro de 340-400nm, eliminando la fracción más eritematogénica (320-340nm). Debido a su longitud de onda penetra más profundamente en la dermis y tiene la capacidad de modificar las células T intradérmicas, las células de Langerhans, así como los mastocitos, al contrario que la radiación UVB y UVA2 que son absorbidas principalmente por la epidermis y la dermis superior²³. Por tanto, su uso está dirigido, en la mayoría de ocasiones, a enfermedades dermatológicas mediadas por linfocitos T o bien a dermatosis esclerosantes (por su acción sobre la colagenasa).

Hoy día no se conoce el potencial carcinogénico de esta terapia, pero por este motivo está contraindicada en menores de 18 años y como tratamiento de mantenimiento. Por lo general un ciclo de mantenimiento no debe superar exposiciones de 10 a 15 días y no se debe repetir más de una vez al año²⁸.

II.5.2.1. Dermatitis tratadas con radiación UVA

II.5.2.1.1. Dermatitis atópica

En los años noventa, el tratamiento con UVA1 fue empleado inicialmente en los pacientes con dermatitis atópica con brote grave. Los primeros estudios publicados por Krutmann y cols^{10,104} empleaban altas dosis de radiación (130 J/cm²) durante estos episodios agudos, demostrando rápida mejoría clínica y reducción de los niveles elevados de la proteína catiónica eosinófila (un marcador que se correlaciona con la actividad de la dermatitis atópica) a favor de UVA1, frente a UVA o UVB. Desde entonces se ha intentado establecer cuál es la dosis más eficaz, determinando tres regímenes de tratamiento diferentes: dosis bajas (10-20 J/cm²), dosis medias (50-60 J/cm²) o dosis altas (130 J/cm²). Existen estudios que demuestran una eficacia similar del tratamiento con dosis medias y altas¹⁰⁵, por lo que el tratamiento a dosis medias parece ser el de elección en el brote agudo^{23,63}. Sin embargo, esta eficacia es de corta duración, y los síntomas reaparecen a los 3 meses.

Dado que el mantenimiento de la respuesta no es a largo plazo, las recaídas son comunes, por lo que debe existir una estrategia de tratamiento al finalizar UVA1, momento en el que podría estar indicado UVBBE⁶³.

Respecto al mecanismo de acción, en la dermatitis atópica UVA1 induce una disminución de INF- γ , de las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), así como una inducción de IL-10 en la piel afecta⁴¹. Los estudios histológicos realizados en pacientes con dermatitis atópica tratados con UVA1 han demostrado una disminución del número de mastocitos en la dermis, así como un aumento de la actividad de la colagenasa tipo1¹⁰⁶.

II.5.2.1.2. Micosis Fungoide

La terapia UVA1 se considera hoy día una buena alternativa para estos pacientes, ya que, además de inducir la apoptosis de linfocitos T, estimula la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que destruye las células neoplásicas³⁸. Por lo tanto, puede ser un tratamiento adecuado en procesos neoplásicos como la micosis fungoide, que además está mediada por células T, principalmente en estadios de parche o placa. Según Plettenberg y cols¹⁰⁷ podría ser más eficaz y más rápida que la terapia PUVA para el tratamiento de la micosis fungoide en parche. En un estudio no controlado en pacientes con micosis fungoide generalizada, tipo placa, nodular y eritodérmica, 11 de 13 pacientes presentaron respuestas clínicas e histológicas con UVA1 a altas dosis, por lo que se sugiere que esta terapia es efectiva en estadios tempranos pero también en fases avanzadas¹⁰⁸.

Según proponen algunos autores UVA1 sería más efectiva, con una respuesta más rápida y mejor tolerada que PUVA en esta entidad por varios motivos^{23,108,109}: 1) UVA1 penetra más profundamente en la dermis que PUVA; 2) UVA1 induce dos tipos de apoptosis, como se ha comentado anteriormente, mientras que PUVA sólo induce la apoptosis tardía, relacionada con la síntesis de proteínas; y 3) UVA1 no tiene los efectos secundarios poco deseados de la terapia PUVA, como la fototoxicidad y los efectos gastrointestinales.

Por tanto, UVA1 a dosis altas parece ser un buen tratamiento para la micosis fungoide, si bien, una vez que se consigue la remisión pueden ser necesarias terapias de mantenimiento, en las que no está indicado el tratamiento con UVA1.

II.5.2.1.3. Esclerodermia localizada

El tratamiento con UVA1 se basa en el hecho de que esta radiación aumenta la actividad de la colagenasa sistémica^{110,111}, disminuyendo, por tanto, la síntesis de

colágeno (proceso que está aumentado en esta dermatosis). También parece descender la IL-6, que disminuye el colágeno y los glicosaminoglicanos, y provoca una disminución del crecimiento de los fibroblastos¹¹².

El tratamiento de esta entidad con fototerapia fue introducido en 1994 por Kerscher y cols¹¹³ en dos pacientes con morfea tratados con PUVA, demostrando una mejoría clínica e histológica. Posteriormente, estos mismos autores plantearon si el psoraleno podía ser prescindible en el tratamiento, y usaron UVA1 en 10 pacientes, a dosis bajas, durante 10 semanas, demostrando también una mejoría clínica e histológica¹¹⁴.

Hoy día se considera el tratamiento más efectivo en esta entidad, respecto al resto de fototerapias (UVA, PUVA y UVBBE). Si bien, todavía no se han determinado cuáles son las dosis de elección en estos pacientes^{115,116}, ya que a dosis medias (70 J/cm²) y bajas (20 J/cm²), se han obtenido los mismo resultados, siendo ambas superiores a placebo, aunque la respuesta conseguida con dosis medias parece mantenerse más tiempo¹¹⁷.

II.5.2.1.4. Otras dermatosis

El tratamiento con UVA1 en el **liquen escleroso y atrófico** se describió por primera vez en 2001, por Krueter y cols¹¹⁸, en una niña de 9 años, con desaparición completa de las lesiones tras 40 sesiones de tratamiento. Posteriormente se han descrito otros pacientes con buenos resultados a bajas dosis^{119,120}. Se trata por tanto de una terapia a tener en cuenta en estos pacientes, cuando no existe respuesta a otros tratamientos.

En un 10% de los pacientes con **EICH crónica**, suele aparecer un cuadro esclerodermiforme. En el año 2000, Grundmann-Kollmann y cols¹²¹ describieron el primer caso de EICH crónica esclerodermiforme en un paciente resistente a quimioterapia que recibió tratamiento con UVA1 y mofetil micofenolato. Posteriormente se han descrito otros casos en monoterapia con buenos resultados¹²², así como en fases agudas de la enfermedad¹²³.

Además de las entidades descritas anteriormente se han comunicado buenas respuestas del tratamiento con UVA1 de forma aislada del granuloma anular diseminado^{124,125}, necrobiosis lipoídica¹²⁶, erupción polimorfa lumínica¹²⁷, lupus eritematoso cutáneo¹²⁸, urticaria pigmentosa¹²⁹, mucinosis folicular¹³⁰, síndrome

hipereosinofílico¹³¹, eccema dishidrótico crónico¹³², queloides¹³³, síndrome POEMS (Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, proteína M y afectación cutánea (Skin))¹³⁴, pitiriasis liquenoide¹³⁵, pitiriasis rubra pilaris¹³⁶, vitíligo¹³⁷, acné⁵⁷, sarcoidosis cutánea¹³⁸, etc. Aunque no es el tipo de fototerapia de elección, también se ha empleado en algunos pacientes con psoriasis^{139,140}.

II.5.2.2. Efectos secundarios de la radiación UVA

Entre los efectos secundarios a corto plazo descritos se encuentran: eritema (a pesar de ser menos eritematógeno que UVBBE), prurito, pigmentación, erupción polimorfa lumínica y reactivación del herpes simple. También se ha descrito algún caso de penfigoide ampolloso^{112,137}.

El fotoenvejecimiento y el riesgo de cáncer cutáneo son los efectos adversos más destacables y se producen a largo plazo. Está demostrado que existe un mayor riesgo de carcinoma espinocelular, comprobado en ratones, si bien, todavía se desconoce si el potencial carcinogénico es mayor con UVA1 o con UVA^{141,142}. Sin embargo, no está confirmado que exista un mayor riesgo de melanoma tras la exposición a este tipo de radiación¹⁴³.

II.5.3. Radiación UVA con psoralenos (Terapia PUVA)

La fototerapia PUVA se establece mediante la combinación de psoralenos y radiación UVA, y provoca un efecto terapéutico que no se alcanza con cada uno de estos componentes por separado. Aunque inicialmente se introdujo la terapia con psoralenos orales, posteriormente se han desarrollado nuevos regímenes que incluyen el uso de psoraleno de forma tópica, disuelto en agua o bien en forma de crema, lo que se conoce como baño PUVA¹⁴⁴, y que fue descrito por Fischer para el tratamiento de la psoriasis¹⁴.

Las fuentes de radiación UVA que se suelen usar para la terapia PUVA son lámparas fluorescentes o lámparas halógenas de alta presión. La lámpara fluorescente de PUVA típica tiene un pico de emisión en 352nm y emite alrededor del 0,5% en el rango UVB.

El tratamiento con PUVA ha demostrado su eficacia y seguridad a corto plazo, sin embargo todavía no se han determinado claramente las posibles secuelas a largo plazo.

Por este motivo se desaconseja emplearla en niños, proponiendo como límite para su uso los 10-12 años, así como en embarazadas.

II.5.3.1. Psoralenos

Los psoralenos pertenecen al grupo químico de las furocumarinas, que se encuentran de forma natural en las plantas. Actualmente existen tres tipos, el 8-metoxipsoraleno (8-MOP), el 5-metoxipsoraleno (5-MOP) y el 4,5,8-trimetilpsoraleno (TMP)²⁴. El 8-MOP es de origen natural, pero también se ha desarrollado sintéticamente, se usa tanto para PUVA oral como tópico/baño, y en España es el único comercializado. El TMP es un compuesto sintético, menos fototóxico que el 8-MOP tras administración oral, pero más fototóxico tras la administración en baño, se usa principalmente en los países escandinavos¹. El 5-MOP también se administra de forma oral, es menos eritematígeno que el 8-MOP y produce menos efectos secundarios gastrointestinales.

Los pasos entre la ingestión del psoraleno y la llegada a la piel son: la absorción, el efecto del primer paso, el transporte sanguíneo y la distribución tisular. La absorción depende de las características químicas de la partícula, de la capacidad de disolución y de las características galénicas de la preparación. El 5-MOP es menos soluble en agua que el 8-MOP y su tasa de absorción es el 25% de la del 8-MOP. Los preparados líquidos alcanzan niveles séricos más altos y más precoces que las formulaciones cristalinas, pero también estos niveles se producen después de un intervalo bastante reproducible, al contrario que con las formulaciones cristalinas¹⁶.

Los niveles séricos de psoralenos son muy variables, incluso dentro de un mismo individuo. Se piensa que esto puede ser debido a alteraciones inter-intraindividuo en la absorción, primer paso hepático, distribución sanguínea, metabolismo y eliminación del fármaco.

La farmacocinética del 8-MOP después del tratamiento tópico depende del método de aplicación. Cuando se aplica en emulsión o solución al 0,15% determina niveles plasmáticos comparables a los observados con tratamiento oral, si se tratan grandes superficies del cuerpo. Por el contrario si se aplica en forma de baño los niveles plasmáticos son muy bajos, incluso después de tratar casi toda la superficie corporal. Los psoralenos administrados con el agua son absorbidos con facilidad por la piel, pero son eliminados rápidamente sin acumulación cutánea¹.

II.5.3.2. Protocolos terapéuticos

II.5.3.2.1. Tratamiento oral

En la terapia PUVA oral se administra el 8-MOP por vía oral a dosis de 0,6mg/kg (con un máximo de 60-70mg/toma) de 2 a 3 horas antes de la exposición a la radiación, dependiendo de la marca comercial. Los preparados líquidos se absorben con mayor rapidez y provocan picos plasmáticos más precoces. La dosis de 5-MOP es de 1,2-1,8mg/kg.

La dosis inicial de radiación se puede establecer mediante la dosis fototóxica mínima (DFM) (protocolo europeo) o mediante el fototipo de Fitzpatrick (protocolo americano), que es la forma más empleada en España²⁴. La DFM se define como la dosis mínima de luz UVA que causa un eritema apenas perceptible, pero bien definido. El protocolo basado en el fototipo presenta como ventajas que el cálculo de la dosis es fácil y que el tratamiento puede iniciarse de forma inmediata. El protocolo basado en la DFM presenta la ventaja de que podría permitir resultados satisfactorios con un menor número de sesiones, pero requiere calcular la DFM previamente¹⁴⁵.

II.5.3.2.2. Tratamiento tópico

El tratamiento tópico se refiere a la administración del psoraleno tanto en baño como en forma de crema, emulsión o gel. Debido a su uso tópico y por tanto su mínima absorción sistémica, no produce náuseas, vómitos, elevación de las transaminasas o fotosensibilidad ocular¹⁴⁶. Se considera de elección, por tanto, en pacientes con alteraciones hepáticas, gastrointestinales, cataratas, aquellos pacientes que requieran un corto periodo de irradiación, o aquellos que toman fármacos que pueden interferir con el psoraleno, como la warfarina^{4,147}.

La forma en **crema** se desarrolló en los años 90, inicialmente con la aplicación de una crema en emulsión agua en aceite, que contenía una concentración del 0,0006% de 8-MOP¹⁴⁸, en pacientes con eczema de manos crónico. Posteriormente fue empleada con éxito en el tratamiento de la psoriasis¹⁴⁹, y actualmente su uso está extendido a otras entidades como vitíligo, micosis fungoide, morfea o dermatitis atópica¹⁵⁰.

Las concentraciones son muy variables, el grupo británico establece una concentración del 1-2% de 8-MOP en loción, del 0,15% de 8-MOP en crema o en

emulsión y del 0,005% de 8-MOP en gel¹⁵⁰. En España, Pozo-Román y cols¹⁵¹, han publicado buenos resultados con 8-MOP en crema al 0,001%, detectando niveles plasmáticos de psoraleno por debajo de los niveles normales alcanzados con PUVA oral, mientras que Carrascosa y cols¹⁵² han empleado con éxito 8-MOP en emulsión al 0,1%.

Sin embargo, este tratamiento tiene algunas desventajas, como el hecho de que el psoraleno no se distribuye de forma uniforme sobre la superficie cutánea, lo que puede provocar reacciones fototóxicas impredecibles, así como zonas de hiperpigmentación irregulares, y que su aplicación puede resultar laboriosa si existen muchas lesiones. Por estos motivos, hoy día se considera un tratamiento a tener en cuenta, aunque no se reconoce como tratamiento de elección¹⁵⁰.

La administración del psoraleno con el agua del **baño**, por el contrario, determina una distribución más uniforme del fármaco sobre la superficie cutánea. El TMP es el más empleado en los países nórdicos, aunque en España y en la mayoría de países europeos se emplea más el 8-MOP, ya que presenta una mejor solubilidad en agua y esto condiciona una fototoxicidad menos prolongada^{153,154}. Se establece que la concentración final, debe ser 2,5mg/l, según el Grupo Español de Fotobiología¹⁵⁵, diluyendo una solución alcohólica de 8-MOP al 1% en agua. El agua del baño debe mantenerse entre 37 y 42°C, ya que en este intervalo no existen diferencias significativas de la DFM¹⁵⁶. La temperatura ha de permanecer constante para disminuir el riesgo de reacciones fototóxicas graves, ya que cualquier variación en la misma influye en la absorción del 8-MOP¹⁵⁷. El paciente permanece en el baño durante 15 minutos, una vez transcurrido este tiempo es irradiado, en el plazo de 10 minutos, en una cabina que emite radiación UVA. Hay que señalar que la absorción del psoraleno es mayor en las áreas de piel lesionada.

Este procedimiento puede emplearse para tratar la superficie corporal completa (excepto la cabeza), o bien para tratamiento de dermatosis en manos y/o pies. El número de sesiones es variable según el paciente y la patología a tratar, pero en la mayoría de los casos se consiguen resultados en las primeras 20 sesiones¹⁵⁸.

II.5.3.3. Dermatitis tratadas con PUVA

II.5.3.3.1. Psoriasis

En los años setenta se comenzó a usar PUVA para el tratamiento de la psoriasis^{13,159}. Se considera una terapia muy útil para todos los tipos de psoriasis, si bien las formas eritodérmicas y pustulosas tienen peor respuesta¹. Aunque UVBBE ha demostrado, en estudios aleatorizados, una eficacia similar a PUVA en la psoriasis en placas crónica⁶¹, esta última se considera de primera elección en el tratamiento de la psoriasis en placas grave (PASI >20) y en aquellas formas moderadas que no responden al tratamiento con UVBBE²⁴.

Respecto al PUVA oral y al PUVA baño, varios estudios han comparado la eficacia de ambas técnicas^{153,158,160}. En comparación con 8-MOP oral, el baño PUVA indujo tasas de aclaramiento similares con menores dosis acumuladas de UVA. La mayor eficacia terapéutica se podría deber a que los psoralenos penetran más a través del estrato córneo anormal de las placas de psoriasis que a través de la piel sana. La incidencia de eritema y prurito fue similar o más baja respecto al tratamiento oral.

La psoriasis eritodérmica y la pustulosa generalizada responden a la terapia PUVA, pero el tiempo requerido para inducir la remisión es bastante más largo, se requiere mayor número de tratamientos y se informan tasas de fracaso más altas, en comparación con la psoriasis en gotas o en placas. Las erupciones pustulosas en palmas y plantas suelen ser muy rebeldes al tratamiento, independientemente de que se traten de verdaderas psoriasis o no. En estos casos se puede emplear tanto el PUVA oral como el PUVA tópico.

El uso como terapia de mantenimiento no está claramente establecido, debido principalmente a los riesgos descritos. Un estudio publicado en 2009 no encontró diferencias en el uso de terapia de mantenimiento para la prevención del brote de psoriasis, por lo que se recomienda evitarla^{4,161}. En la última guía publicada por el Grupo Español de Fotobiología²⁴ se considera que debe restringirse a aquellos pacientes con un curso de la enfermedad más mórbido y con rápidas recurrencias tras suspender el tratamiento, o bien con contraindicaciones para otras terapias. La pauta de mantenimiento adecuada será la mínima que permita al paciente estar lo mejor posible, lo que no implica siempre la remisión completa.

Por otro lado, el PUVA se ha asociado con varios fármacos sistémicos en el tratamiento de la psoriasis para aumentar su eficacia, lo que se conoce como tratamiento combinado. Los principales fármacos a los que se asocia han sido el metotrexato y los retinoides orales (lo que se conoce como RePUVA)¹⁶². Estas combinaciones reducen la duración del tratamiento, el número de sesiones, así como la dosis acumulada de UVA. Su uso concomitante con ciclosporina está contraindicado, ya que se ha demostrado un riesgo aumentado de carcinogénesis¹⁶³.

II.5.3.3.2. Micosis fungoide

El primer tratamiento con PUVA oral para micosis fungoide se realizó en 1976¹⁶⁴, desde entonces se han publicado múltiples estudios que han confirmado la eficacia de esta terapia^{165,166}. Actualmente está establecido que el linfoma cutáneo de células T en estadios iniciales debe ser tratado con terapias que actúen directamente sobre la piel, dejando los tratamientos sistémicos y más agresivos para estadios más graves⁷⁵. PUVA oral ha demostrado ser efectivo en el aclaramiento de las lesiones, principalmente en estadios tempranos (IA-IIA) de la enfermedad, alcanzando largas tasas de remisión. En estadios más tardíos (IIB-IVB) puede reducir la masa de células tumorales y actuar de forma sinérgica con otros tratamientos sistémicos. Según Hermann y cols¹⁶⁶, en un estudio de 244 pacientes, se obtuvo una respuesta completa tras terapia PUVA en el 90% de los pacientes con estadio IA, en el 76% en estadio IB, en el 78% en estadio IIA, en el 59% en estadio IIB y en el 61% en estadio III.

La pauta de tratamiento es similar a las seguidas en los pacientes con psoriasis. La mayoría de estudios incluyen diversas pautas de mantenimiento, sin embargo no existe un acuerdo sobre duración, frecuencia o dosis de radiación UVA en esta pauta de mantenimiento. El grupo americano propone reservar esta terapia de mantenimiento para aquellos pacientes que experimenten un rápido desarrollo de lesiones tras la respuesta completa, y aconsejan adaptar el esquema terapéutico a aquel que no interfiera en la calidad de vida del paciente¹⁶⁷.

Hoy día está establecido que UVBBE sería de elección en los pacientes con estadio en parche o placa delgada, mientras que PUVA oral estaría reservado para aquellos pacientes con placas gruesas, fototipo elevado o una respuesta inadecuada a UVBBE⁷⁵.

PUVA baño también ha demostrado su eficacia en los pacientes con micosis fungoide¹⁶⁸, sin embargo, su uso no está muy aceptado, debido principalmente a que no se expone la cabeza al tratamiento y, por tanto, se podrían desarrollar lesiones en esa localización.

II.5.3.3.3. Dermatitis atópica

La terapia PUVA ha demostrado ser beneficiosa en pacientes con dermatitis atópica moderada, grave e incluso en algunas formas eritrodérmicas. En los estudios iniciales realizados por Atherton y cols¹⁶⁹, se obtuvieron respuestas satisfactorias con este tratamiento, si bien se requerían altas tasas de radiación tanto para el aclaramiento como para el mantenimiento. Estudios posteriores han demostrado buenas tasas de respuesta, así como un ahorro en el uso de corticoides^{170,171}. Existe una alta tasa de recidivas, de manera precoz en muchas ocasiones, lo que exige exposiciones de mantenimiento frecuentes. Teniendo en cuenta estos datos, así como su potencial carcinogénico, la mayoría de los autores concluyen que la terapia PUVA se sitúa, en estos momentos, como terapia de segunda línea, cuando fracasan el resto de los tratamientos o no disponemos de ellos^{24,62}.

II.5.3.3.4. Vitíligo

El vitíligo es una de las indicaciones clásicas de la terapia PUVA oral, descrita por primera vez en 1976 por Parrish y cols¹⁷². Este tratamiento estimula la melanogénesis, la proliferación y la migración de melanocitos, y reconstituye el color normal de la piel en más del 50% de los pacientes. Los mecanismos por los cuales induce esta repigmentación son desconocidos hoy día.

Para conseguir la repigmentación suelen ser necesarios tratamientos muy largos, de meses de duración. Se debe informar al paciente de los resultados que puede esperar, así como que es posible que las zonas de piel sana también se pigmenten, por lo que puede ser más llamativa la diferencia de color. Se considera que son necesarias de 100 a 200 sesiones, repartidas 2 a 3 veces a la semana, para conseguir algún tipo de repigmentación, que aparece hasta en el 80% de los pacientes. Si no hay respuesta tras 6 meses, se debe suspender el tratamiento. Cuando se suspende puede existir una pérdida de la mejoría conseguida, aunque las zonas totalmente repigmentadas suelen ser estables durante largos periodos de tiempo^{173,174}. Es importante seleccionar bien al paciente, ya

que las zonas acras responden muy poco, por lo que se deberían excluir aquellos pacientes con lesiones limitadas a estas zonas. Actualmente PUVA oral se considera un tratamiento de segunda línea, ya que UVBBE ha demostrado tener similar o superior eficacia¹⁷⁵.

El PUVA tópico (8-MOP) puede usarse en pacientes con lesiones muy pequeñas, que ocupen <5% de la superficie corporal total o en niños, en los que no se puede usar PUVA oral. Se recomienda la aplicación de 8-MOP durante 30 minutos seguida de la irradiación UVA, 1 o 2 veces por semana. También se pueden emplear el 5-MOP o el TMP, si bien son más fototóxicos que el 8-MOP. Se prefiere el uso de cremas a soluciones, ya que estas últimas pueden salpicar otras zonas y producir hiperpigmentaciones marcadas¹⁶.

II.5.3.3.5. Otras dermatosis

La terapia PUVA oral se ha empleado con éxito para inducir la tolerancia a la luz solar en diversas fotodermatosis¹⁷⁶. En la *erupción polimorfa lumínica*, la fotodermatosis más común, el PUVA oral es el tratamiento preventivo más eficaz¹⁷⁷. El 70% de los pacientes consigue suprimir la enfermedad tras 3-4 semanas de tratamiento. Tiene la ventaja de inducir una pigmentación rápida e intensa, con dosis bajas de UVA, que suelen permanecer por debajo del umbral que provoca la erupción. Aunque el efecto es sólo transitorio, muchos pacientes permanecen protegidos durante 2-3 meses. Hoy día, aunque PUVA oral es la terapia más eficaz, se emplea únicamente cuando ha fracasado el tratamiento con UVB o UVA, debido principalmente a sus efectos secundarios¹⁷⁸.

En la *urticaria solar* PUVA oral parece ser también el tratamiento preventivo más eficaz, ya que aumenta la tolerancia a la luz solar unas 10 veces tras una sesión de tratamiento¹⁷⁹. El efecto supresor tiene una duración variable, aunque son necesarias exposiciones regulares al sol para mantener el efecto¹⁸⁰. Así mismo, se ha descrito algún caso de tratamiento con PUVA oral en *dermatitis actínica crónica*¹⁸¹ y *prurigo actínico*¹⁸².

El PUVA oral ha sido empleado en otras dermatosis con escasa respuesta a otros tratamientos, como liquen plano, mastocitosis, enfermedad de injerto contra huésped,

alopecia areata, granuloma anular, protoporfiria eritropoyética, etc., si bien, muchas de las indicaciones no están claramente establecidas dada la escasa casuística²⁴.

II.5.3.4. Efectos secundarios

II.5.3.4.1. Efectos secundarios a corto plazo

Los efectos secundarios a corto y a largo plazo son la principal limitación de la terapia PUVA.

Reacciones fototóxicas. Son uno de los efectos secundarios más importantes, descritos en un 10-15% de los ciclos. Pueden variar desde un eritema leve a quemaduras graves con ampollas, que si son muy extensas pueden desencadenar síntomas sistémicos¹⁸³. Suelen aparecer en las 24-36 horas iniciales y alcanzan el pico a las 72-96 horas, lo que difiere del eritema de la quemadura solar o por radiación UVB que aparece a las 4-6 horas y alcanza un pico entre las 12-24 horas. Esto puede provocar fototoxicidad acumulativa diferida grave e inesperada. A menudo la sobredosis de luz UVA es seguida de edema, prurito intenso y a veces una sensación punzante en la zona de la piel afectada, quizá como consecuencia del daño de terminaciones nerviosas superficiales. Por ahora, el eritema es el único parámetro que permite evaluar la magnitud de la reacción por PUVA.

La probabilidad de fototoxia es mayor en las formas eruptivas de psoriasis, la eritrodermia psoriásica o las formas pustulosas. Para prevenirlo es importante determinar si el paciente toma algún fármaco fototóxico, y si es así se debe retirar si es posible; si no es posible se procederá a iniciar las sesiones a dosis bajas $0,5 \text{ J/cm}^2$ con subidas lentas. Hay que insistir en la necesidad de fotoprotección después de finalizada la sesión y durante el resto del día. Cuando aparece el eritema puede ser necesario suspender el tratamiento durante unos días, dependiendo de la gravedad del cuadro²⁴.

Prurito. Se considera un efecto secundario muy frecuente. Se han descrito dos formas, la primera es secundaria a la xerosis cutánea y responde bien al empleo de emolientes. La segunda, de causa incierta, ocurre más frecuentemente en pacientes con pautas de tratamiento prolongadas, y sólo responde a la suspensión del mismo. En algunas ocasiones los pacientes refieren este prurito como una sensación de dolor.

Hiperpigmentación. Es un efecto casi constante tras la terapia PUVA, y es superior a la esperada tras la exposición solar. Puede aparecer sin eritema clínicamente evidente, sobre todo cuando se prescribe 5-MOP o TMP orales. En la piel no afectada la pigmentación por PUVA es máxima alrededor de 7 días después de la exposición a la radiación, y puede persistir desde varias semanas hasta meses¹⁸⁴.

Intolerancia digestiva. Es el principal efecto secundario a corto plazo de la terapia PUVA, debido sobre todo al 8-MOP, y aparece en el 20% de los pacientes, en forma de náuseas y vómitos. En muchos casos puede ser necesario suspender el tratamiento. Estos efectos son más comunes con preparados líquidos que con preparados cristalinos, probablemente debido a los niveles séricos más altos de psoralenos. Para prevenirlo se puede acompañar la ingesta de 8-MOP con alimentos, dividir la dosis en dos tomas, reducir la dosis a 0,4mg/kg (dosis normal 0,6mg/kg) o bien emplear el 5-MOP que es mejor tolerado.

Hepatotoxicidad. Es un efecto adverso que se considera infrecuente, aunque puede incrementarse si existe una hepatopatía subyacente, por lo que se recomienda realizar un control analítico previo al inicio del tratamiento con psoralenos, así como controles eventuales en pacientes con tratamientos prolongados.

II.5.3.4.2. Efectos secundarios a largo plazo

Fotoenvejecimiento. Es de esperar la aparición de léntigos, arrugas y queratosis actínicas en pacientes con tratamientos prolongados. Si bien, no dependerá únicamente de las sesiones realizadas, sino también del fototipo, así como de la exposición solar previa del paciente^{185,186}.

Fototoxicidad ocular. Está demostrado que en animales la terapia PUVA oral es responsable del desarrollo de cataratas, aunque estos resultados no se han confirmado en humanos. Sin embargo, no puede descartarse este efecto, debido en principio al largo periodo de latencia, y al corto seguimiento de las series publicadas. Para prevenirlo se debe recomendar el empleo de gafas con filtro para UVA en el caso de exposición al sol natural durante todo el día de tratamiento. Se aconseja realizar un control previo y evolutivo de cataratas en pacientes de alto riesgo.

Carcinogénesis. Es el principal efecto secundario a largo plazo a tener en cuenta al administrar la terapia PUVA. Debido a su importancia se desarrollará más ampliamente en un apartado posterior. Se considera que PUVA es un tratamiento seguro por debajo de los 150-200 tratamientos y de una dosis total de 1000-1500 J/cm², a partir de esas cifras se ha observado que la incidencia de carcinoma epidermoide (CEC) aumenta rápidamente¹⁸⁷⁻¹⁹⁰. La incidencia de carcinoma basocelular (CBC) también parece aumentada, aunque no está tan estudiada como la del CEC^{191,192}. Respecto al melanoma, son menos los estudios publicados, y su asociación no está tan clara^{193,194}. Como medidas de prevención se consideran: limitar el número de sesiones anuales a 30, realizar un control clínico anual, protección de genitales en adultos y empleo de cremas fotoprotectoras con filtro UVA²⁴. Además, deberá evitarse en aquellos pacientes con alteración de los mecanismos de reparación del ADN o cuando exista un riesgo elevado de desarrollar neoplasias cutáneas malignas.

Se han descrito también **otros efectos secundarios** menos frecuentes como cefalea, dermatitis de contacto, disosmia, erupciones acneiformes, erupciones liquenoides, fotooncolisis, hipertrichosis, inducción de lupus sistémico, penfigoide inducido por PUVA, pigmentación ungueal o rosácea²⁴.

II.6. Consideraciones especiales de la fototerapia en la población pediátrica

La fototerapia en los pacientes pediátricos se ha comenzado a usar basándose en los buenos resultados obtenidos en adultos. En algunas dermatosis se considera hoy día de efectividad comparable a la de los tratamientos sistémicos, aunque la mayoría de autores aconsejan emplearla cuando han fracasado las terapias tópicas o cuando existe una progresión rápida de la enfermedad¹⁹⁵.

La terapia PUVA oral en nuestro medio, según el Grupo Español de Fotobiología, no estaría indicada en menores de 10-12 años (por la posible carcinogénesis y el desarrollo de cataratas en la edad adulta), sin embargo, se considera aceptable elegir este tratamiento cuando el riesgo asociado a otras terapias sea mayor²⁴. El Grupo Británico de Fotodermatología, también establece la edad de 10 años como contraindicación de PUVA oral, salvo circunstancias excepcionales¹⁹⁶. Por el contrario, la fototerapia UVBBE, debido a su menor riesgo potencial de carcinogénesis, se podría emplear en este grupo de pacientes con mayor seguridad²⁴.

Un aspecto importante a tener en cuenta antes de iniciar este tratamiento es la cuestión logística, ya que precisa enseñar al niño a comportarse correctamente dentro de la cabina, evitar que el paciente pueda sentir angustia al encontrarse en un espacio cerrado e informar a los padres de que el tratamiento está supervisado en todo momento.

Los efectos secundarios a corto plazo como eritema, xerosis, prurito o los efectos gastrointestinales secundarios a los psoralenos suelen ser moderados, autolimitados y bien tolerados. En cuanto a la posible fotocarcinogénesis que implica el tratamiento, no existen datos a largo plazo en niños que estudien este efecto. Actualmente se considera que desde la infancia existe una exposición natural a la radiación UV muy prolongada, que puede provocar efectos adversos a largo plazo. En estudios realizados en menores de 18 años se ha observado que aquellos individuos que pasan la infancia o adolescencia en zonas geográficas cerca del ecuador o cerca de la costa, tienen un riesgo mayor de desarrollar melanoma comparado con aquellos que viven en latitudes más altas o lejos de la costa. La mayoría de estudios sugieren una asociación entre las quemaduras solares en la infancia temprana y el riesgo de desarrollar melanoma¹⁹⁷. Debido a estos

motivos, se tiende a reducir la exposición añadida con el tratamiento fototerápico y, por tanto, se intenta minimizar el número de tratamientos¹⁹⁵.

Cuando se elige este tratamiento es importante informar a los padres sobre sus posibles efectos secundarios, así como explicar los beneficios esperados y las alternativas terapéuticas al mismo. También es necesario crear cambios de conducta respecto a la fotoexposición ambiental, ya que más de la mitad de la exposición solar a lo largo de la vida se produce antes de los 18 años¹⁹⁵.

Entre las dermatosis tratadas en niños, la principal es la psoriasis, al igual que en adultos, aunque también se han tratado con éxito algunos casos de vitíligo, dermatitis atópica, pitiriasis liquenoide crónica, alopecia areata, esclerodermia, micosis fungoide, púrpura de Schamberg o algunas fotodermatosis^{195,198-202}. En general, los protocolos de tratamiento son los mismos que los comentados para pacientes adultos, si bien, existen diferencias variables en cuanto a las dosis de inicio y las dosis máximas alcanzadas^{198,199,203}. Pasic¹⁹⁹ y, posteriormente, Ersoy-Evans¹⁹⁸ y Pavlovsky¹⁰³, han publicado las series más importantes de pacientes pediátricos tratados con fototerapia (57, 113 y 129 pacientes, respectivamente), en las que se recogen diversas dermatosis.

Los resultados publicados son variables, aunque en general se observan buenas respuestas con este tratamiento. Teniendo en cuenta el potencial riesgo carcinogénico de esta terapia, creemos son necesarios más estudios a largo plazo para confirmar esta hipótesis.

II.7. Fotocarcinogénesis

II.7.1. *Definición y aspectos moleculares*

La carcinogénesis es el desarrollo de un tumor a partir de la expansión clonal de una célula con alteraciones en algunos de sus genes cruciales para su diferenciación y proliferación. Estos genes se clasifican en oncogenes o protooncogenes, que deben ser activados para que se produzca el tumor, y genes supresores de tumores, cuya activación puede detener el proceso oncogénico²⁰⁴. Debido a las respuestas adaptativas del ser humano, la mutación de un solo oncogén no es suficiente para producir una transformación maligna. Se necesita al menos una activación de un oncogén y una inactivación de un gen supresor de tumores, para la aparición de una neoplasia²⁰⁵.

El papel de la radiación solar en el desarrollo de cáncer cutáneo, tanto en melanoma, como en no melanoma (carcinoma espinocelular y carcinoma basocelular) ha sido reconocido desde hace décadas²⁰⁶. El riesgo de CEC parece aumentar tras exposiciones continuas y elevadas de exposición solar, mientras que los factores de riesgo para desarrollo de melanoma y CBC incluyen exposiciones grandes, aunque intermitentes, así como quemaduras graves. La fotocarcinogénesis engloba una serie de procesos bioquímicos, que ocurren de forma simultánea o secuencial, iniciados por la radiación ultravioleta, que conducen en último lugar a la aparición de cáncer cutáneo²⁰⁷. Entre estos procesos destacan, como hemos comentado, las mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores.

En la fotocarcinogénesis, los principales parámetros físicos que influyen son: la longitud de onda, la dosis y el tiempo de exposición. Respecto a la longitud de onda, hoy día sabemos que la absorción de radiación por el ADN es máxima en longitudes de onda menores de 300nm, entre 300-340nm existe un descenso muy importante de la absorción, y en longitudes mayores de 340nm la absorción se mantiene estable, a niveles bajos. Por tanto, las longitudes de onda UVC y UVB serían las que mayor daño en el ADN producen, mientras que la radiación UVA emplea otros mecanismos carcinogénicos.

La principal diana de la radiación UVB y UVC en el ADN son las bases de dipirimidina, lo que conlleva la formación de dos productos principales, los dímeros de ciclobutano pirimidina y los fotoproductos 6,4-pirimidina-pirimidona²⁰⁵, ambos

mutagénicos. Además existen otros mecanismos que pueden dañar el ADN como la rotura de la cadena de ADN, el entrecruzamiento de las cadenas o los fotoproductos de las bases púricas. Por el contrario, hoy día no se conoce bien el mecanismo por el cual la radiación UVA es capaz de inducir la carcinogénesis, si bien, se cree que se debe principalmente a la producción de especies reactivas de oxígeno, así como por inactivación dual de catepsinas L y B²⁰⁸. Generalmente el daño en el ADN inducido por la radiación UV se repara por diversos mecanismos, principalmente por la escisión de bases, aunque existen más de 50 enzimas implicadas en la reparación del ADN. Por tanto, se necesitan exposiciones repetidas a la radiación UV para producir una alteración en el ADN, así como un fallo en los mecanismos de reparación del mismo para conseguir el desarrollo de una neoplasia cutánea²⁰⁷.

Además de la longitud de onda, el tiempo y la dosis de exposición son factores importantes en el proceso de fotocarcinogénesis. En modelos animales si se aumenta el tiempo y la dosis de exposición, el número de tumores cutáneos aumenta y aparece de forma más precoz. Si bien, el aumento de la radiación no sigue una relación paralela con el aumento del número de tumores²⁰⁷. Otro aspecto importante de la fotocarcinogénesis, sobre el que todavía no se conoce lo suficiente, es el tiempo de latencia, que engloba desde la primera exposición hasta la aparición del tumor.

Se han identificado diversos genes implicados en la fotocarcinogénesis, tanto genes supresores de tumores como oncogenes. Uno de los genes supresores más importantes es el *p53*, cuya expresión es inducida por la radiación UV. Mutaciones en este gen se han identificado en la queratosis actínica (QA), el CBC y el CEC (principalmente). Parece ser que el CEC inducido por UVB estaría provocado por esta mutación, mientras que en el carcinoma producido por UVA, aunque puede observarse esta mutación, estarían implicadas otras dianas moleculares²⁰⁵. Otro gen supresor de tumores implicado en la fotocarcinogénesis es la proteína *p16*, tanto en el melanoma como en el cáncer cutáneo no melanoma. Se cree que en el melanoma esta proteína está disminuida, por una regulación a la baja²⁰⁹. En cambio, en el CBC y el CEC se produce un aumento de expresión de *p16*²¹⁰. El gen *PTCH*, supresor de tumores, también está implicado en el desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma, codificando una proteína implicada en la vía *sonic hedgehog*²⁰⁴. Su mutación es frecuente en CBC familiares y en zonas expuestas a

radiación UV. También se han encontrado mutaciones en pacientes con CEC aislado, con antecedentes de CBC múltiple²¹¹.

Entre los oncogenes implicados en la fotocarcinogénesis los más importantes son *bcl-2* y *ras*. La proteína *bcl-2* se encuentra en la piel normal en los melanocitos y en algunos queratinocitos basales. Su expresión está disminuida en los queratinocitos superficiales. En la piel sana la exposición a la radiación UV produce una disminución en la expresión de *bcl-2*, lo que induce la apoptosis en las células de la epidermis. En los tumores cutáneos (QA, CEC, CBC y melanoma) existe una sobreexpresión de *bcl-2*, lo que sugiere un probable papel en el desarrollo de los mismos, si bien, el espectro de mutaciones posibles en estos tumores aún no es bien conocido²¹². La familia del gen *ras* se encuentra activada en CBC, QA y CEC de áreas fotoexpuestas²¹³. Esta activación del gen *ras* se debe a una reparación errónea de los dímeros de pirimidina inducidos por la radiación UV, principalmente en *k-ras* y *H-ras*. También se ha observado una sobreexpresión del gen *ras* en pacientes con melanoma (gen *N-ras*), principalmente cuando aparece en zonas fotoexpuestas²¹⁴.

II.7.2. **Fotocarcinogénesis y fotoprotección**

El cáncer de piel es un problema cuya incidencia ha aumentado en los últimos años. En Estados Unidos es la neoplasia más frecuente, afectando a más de un millón de personas cada año²¹⁵. En España también se considera la neoplasia maligna más frecuente, si bien, no existen datos acerca de su incidencia, ya que el cáncer cutáneo no melanoma no suele recogerse en los registros generales de cáncer, como queda reflejado en el último registro nacional “La situación del cáncer en España”, realizado en el 2009 por el Centro Nacional de Epidemiología²¹⁶. La exposición solar se reconoce hoy día como el factor de riesgo externo modificable más importante para su desarrollo. Se cree que en la población caucásica más del 90% de estos tumores son resultado de la exposición ultravioleta²¹⁷, por lo que la prevención constituye, actualmente, el arma más eficaz para disminuir o controlar este problema. La prevención primaria, disminuyendo la incidencia del número de casos, es el principal factor donde se puede actuar.

La fotoprotección es el conjunto de medidas que permiten limitar los daños cutáneos acumulativos inducidos por la radiación solar. Se ha introducido además el concepto de fotoeducación, para definir aquellas medidas que pretenden disminuir la exposición y

evitar o reducir sus efectos²¹⁸. Las campañas de fotoprotección educan a la población sobre los peligros de la sobreexposición solar, pero pueden no traducirse en cambios en el comportamiento²¹⁹. Diversos estudios han observado que el consejo médico tiene mayor impacto que las campañas de fotoprotección²²⁰. La cultura que se ha ido implantando acerca del bronceado como algo saludable y atractivo puede ser una de las principales barreras a la hora de modificar los hábitos de fotoprotección. Uno de los principios básicos de la ciencia que estudia el comportamiento humano es que los resultados tangibles inmediatos (como el bronceado) tienen mayor influencia que los resultados teóricos a largo plazo (como el cáncer cutáneo)²²¹.

Uno de los grupos diana de las campañas de fotoprotección son los niños y adolescentes, ya que los niños se exponen al sol hasta 3 veces más que los adultos, y se calcula que un 50-80% del tiempo de exposición solar en la vida de una persona se produce antes de llegar a los 18 años²²². Además de la población infantil, existen otros grupos de riesgo como son los pacientes diagnosticados de melanoma, así como los pacientes que incrementan su exposición solar por diversos motivos, entre ellos los pacientes que han realizado fototerapia.

Los datos acerca de fotoprotección en pacientes que han recibido fototerapia son muy limitados, a pesar de que se trata de una población con riesgo de cáncer de piel incrementado. Por este motivo, consideramos de interés valorar cuáles eran los hábitos de fotoprotección de nuestros pacientes.

II.7.3. *Fotocarcinogénesis y fototerapia*

La radiación UV es capaz de inducir carcinogénesis a largo plazo, lo que constituye el principal efecto secundario de estos tratamientos. A nivel experimental se ha demostrado un aumento de cáncer cutáneo tras estos tratamientos, si bien, es necesario conocer cuál es la incidencia y prevalencia de estos tumores en la población real.

Hoy día existen pocos estudios que recojan datos sobre pacientes reales y su incidencia de cáncer cutáneo. Debido a que la fototerapia es una técnica relativamente reciente y novedosa, todavía existen pocos estudios que recojan un gran número de pacientes, y además, la mayoría de ellos tienen cortos periodos de seguimiento.

Respecto a UVB, los estudios publicados recogidos por Lee y cols¹⁰⁰, en un metaanálisis de 11 trabajos, no demuestran un aumento de cáncer cutáneo en los pacientes tratados con UVB.

En cuanto a la terapia UVBBE, uno de los últimos estudios publicados por Hearn y cols⁹⁸, que recoge casi 4000 pacientes, tampoco ha demostrado un aumento del número de tumores en pacientes que han recibido UVBBE frente a la población general. Si bien, conviene tener en cuenta que un seguimiento más prolongado de estos pacientes puede poner de manifiesto estos posibles tumores cutáneos.

La radiación PUVA ha demostrado un aumento del riesgo de tumores cutáneos, principalmente de CEC. Este incremento del riesgo es dosis dependiente, y persistente en el tiempo, a pesar de finalizar el tratamiento. Aunque los datos relativos al CBC son menos concluyentes, sí que parece demostrado que existe un aumento del riesgo de este tumor principalmente en pacientes que han recibido dosis muy altas de PUVA¹⁹¹. Respecto al riesgo de melanoma, parece estar incrementado en pacientes que han recibido un alto número de sesiones de PUVA (>250)¹⁹⁴.

Los estudios sobre fotocarcinogénesis y UVA son menos numerosos, debido principalmente a su uso más limitado. No existen cohortes que estudien la incidencia de cáncer cutáneo en pacientes tratados con UVA; la mayoría de los datos disponibles hacen referencia a modelos animales. No hay datos que demuestren un mayor riesgo de melanoma tras la exposición a UVA¹⁴³, aunque sí se han inducido melanomas en modelos animales tras la exposición a radiación UVA. Lo que sí está demostrado es que existe un mayor riesgo de CEC, comprobado en ratones, si bien, todavía se desconoce si el potencial carcinogénico es mayor con UVA1 o con UVA^{142,223}.

Por tanto, como hemos reflejado previamente, existe un aumento del riesgo de cáncer cutáneo tras el tratamiento con fototerapia, si bien, en la actualidad son pocos los datos que conocemos con exactitud, y son muchas las dudas en torno a esta cuestión, como pueden ser: el tiempo de latencia, la dosis mínima necesaria para inducir un tumor, la dosis máxima tolerada sin riesgo para el paciente, etc.



III. JUSTIFICACIÓN

La fototerapia es una estrategia terapéutica novedosa y de eficacia demostrada en Dermatología. Por la complejidad e interés de la técnica, en los últimos años se están creando unidades dentro de los servicios de Dermatología que facilitan su utilización. Sin embargo, los resultados de la fototerapia no están bien estudiados, al menos en nuestro entorno, y son muchas las dudas e incertidumbres que todavía existen en cuanto a su eficacia en diferentes patologías y los efectos adversos que estas técnicas pueden conllevar. La mayoría de los datos publicados hacen referencia a la experiencia con entidades específicas, por ejemplo psoriasis o dermatitis atópica, o con diversos tipos de fototerapia, como PUVA o UVBBE. Por tanto, creemos interesante analizar nuestra experiencia con la fototerapia, abarcando los diversos tipos de fototerapia, así como las distintas dermatosis tratadas, la eficacia del tratamiento en las mismas y los efectos adversos e inconvenientes detectados.

Por otro lado, la mayoría de los estudios publicados sobre fototerapia han sido realizados en países del Centro y Norte de Europa o en EE.UU, en los que las condiciones climáticas son muy diferentes a las de España, y lo cierto es que no se conocen los efectos y la utilidad real de estas técnicas en países y zonas geográficas con más horas de sol al año y por tanto con mayor radiación ambiental, como sería la zona del litoral Mediterráneo.

Actualmente la fototerapia cumple un papel importante en el tratamiento de diversas dermatosis en la población pediátrica, debido, principalmente, a que se tiende a evitar el uso de fármacos sistémicos (con potenciales efectos adversos) cuando fracasan los tratamientos tópicos. La mayoría de la literatura hace referencia a casos únicos y series cortas, publicándose escasas series amplias de pacientes. Cabe decir que en España todavía no existen series publicadas del empleo de fototerapia en pacientes menores de 18 años.

Además, cada día suscita más interés el papel que podría jugar la fototerapia en la carcinogénesis a largo plazo, debido a la larga esperanza de vida de los pacientes sometidos a tratamiento. A este respecto existen pocos estudios publicados en pacientes españoles que describan la fotocarcinogénesis, por lo que consideramos de interés el estudio de estas lesiones en nuestra población.



IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

IV.1. Hipótesis

La fototerapia es una técnica eficaz en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas por lo que los resultados de esta investigación permitirán detallar los diversos aspectos de esta técnica, sus principales indicaciones, los resultados obtenidos y sus efectos secundarios en la práctica clínica habitual. Así mismo, la población del área de salud del Departamento 19 de Alicante probablemente sea representativa de otras poblaciones españolas, por tanto permitirá extrapolar los resultados obtenidos a otras unidades de fototerapia, especialmente del área mediterránea.

El tratamiento mediante fototerapia en la población pediátrica tiene unas características particulares, por lo que el estudio de la población infantil del área del Departamento 19 de Alicante tratada con fototerapia puede contribuir a mejorar el conocimiento de esta terapia en esta franja de edad.

La fototerapia puede aumentar el riesgo de carcinogénesis, si bien se dispone de escasas series con pacientes en la práctica clínica habitual, por lo que este estudio puede aportar nuevos datos sobre carcinogénesis y fototerapia en pacientes españoles, y principalmente, del área mediterránea, que reúnen unas características geográficas y climatológicas especiales.

IV.2. Objetivos

IV.2.1. *Objetivo principal*

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de las principales dermatosis tratadas con fototerapia en el Servicio de Dermatología del Área de Salud del Departamento 19 de Alicante, así como la respuesta al tratamiento con fototerapia y sus principales efectos secundarios.

IV.2.2. *Objetivos secundarios*

- Exponer las características clínicas y epidemiológicas de las principales patologías cutáneas atendidas, y analizar los diferentes tipos de fototerapia empleada en cada una de ellas.
- Analizar la respuesta de las distintas modalidades de fototerapia de forma general y en las principales patologías cutáneas tratadas: psoriasis, micosis fungoide, dermatitis atópica y vitíligo.
- Describir las características clínicas, epidemiológicas y de respuesta de la población pediátrica tratada con fototerapia y compararlas con la población adulta.
- Analizar los efectos secundarios a corto plazo de las diversas modalidades de fototerapia empleadas en la población atendida, así como los factores relacionados con la aparición de los mismos.
- Describir los principales motivos de suspensión del tratamiento con fototerapia en la población atendida y analizar los diferentes factores asociados con esta suspensión.
- Describir los principales hábitos de exposición solar en un subgrupo de pacientes de la población tratada con fototerapia, y analizar los posibles efectos carcinogénicos de la fototerapia en estos pacientes.



V. MATERIAL Y MÉTODOS

V.1. Pacientes y diseño del estudio

V.1.1. *Ámbito del estudio*

Este estudio se ha llevado a cabo en la población atendida en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), que se establece como referencia del área 19. El Departamento de Salud del Área 19 comprende las poblaciones de Alicante, San Vicente del Raspeig, Agost, Monforte del Cid, La Alcoraya, La Canyada, Verdegás y Moralet. La población censada en Alicante se sitúa en torno a los 330.000 habitantes, aunque el total de la población atendida en el Departamento 19 se encuentra sobre los 400.000 habitantes.

El área de Dermatología atiende al año, según los datos de 2012, unos 31.000 pacientes, de los cuales 9.000 son valorados en el hospital (1.900 son primeras visitas). Nuestro estudio incluyó a todos los pacientes atendidos y registrados en la base de datos de la Unidad de Fototerapia de la Sección de Dermatología del HGUA, durante el periodo de tiempo entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2011.

V.1.2. *Diseño del estudio*

El diseño elegido para la realización de este trabajo fue un estudio descriptivo y analítico ambipéctivo de la población atendida en la Unidad de Fototerapia en el periodo de tiempo elegido.

Se realizó un estudio retrospectivo para valorar la eficacia del tratamiento, así como los efectos adversos a corto plazo del tratamiento con fototerapia, recogidos en la base de datos de la Unidad de Fototerapia de la Sección de Dermatología del HGUA.

Así mismo, se realizó un estudio prospectivo para valorar los posibles efectos fotocarcinogénicos en los pacientes que habían realizado el tratamiento con fototerapia, al menos tres años antes de la intervención. Para ello se llevó a cabo una revisión de la historia clínica y un examen físico del paciente, previa explicación y firma de consentimiento informado.

V.1.2.1. Población a estudio

V.1.2.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con enfermedad cutánea subsidiaria de tratamiento con fototerapia, independientemente de que hubiese recibido o no otros tratamientos previamente.
- Aceptación por parte del paciente del tratamiento, tras informarle de posibles riesgos y beneficios.
- Firma del consentimiento informado, por parte del paciente o de su representante (Anexo I).

V.1.2.1.2. Criterios de exclusión

- Contraindicación o intolerancia a la fototerapia (trastornos graves en los mecanismos de reparación del ADN, riesgo elevado de desarrollar neoplasias cutáneas malignas agresivas o cuando la exposición a la radiación ultravioleta fuera un agravante de una enfermedad subyacente del individuo).
- Intolerancia a los espacios cerrados.

V.2. Unidad de Fototerapia

V.2.1. Características de la Unidad de Fototerapia

La Unidad de Fototerapia del HGUA estaba formada por un dermatólogo y una enfermera especializada en fototerapia. Físicamente disponía de dos salas, una para la consulta clínica y otra con los aparatos de fototerapia, ésta a su vez dividida en tres espacios separados para cada una de las cabinas de fototerapia. Existían dos cabinas de pie (UVBBE y UVA) y un aparato de manos y pies (UVA manos y pies) (Anexo 2), así mismo disponía de material para realizar el baño PUVA manos y pies. Durante la época del estudio no se realizó ningún tratamiento con PUVA tópico crema/gel.

Los equipos de fototerapia eran:

- Dos cabinas Waldmann UV 7001 K (PUVA/TL01), para el tratamiento de cuerpo entero, con tubos de irradiación en posición vertical. Para la banda UVA el equipo dispone de 27 irradiadores UVA de tipo Waldmann F85/100 W-PUVA. La banda de irradiación se sitúa entre 315 y 400nm, con una intensidad máxima de irradiación a

365nm, siendo utilizados para la fototerapia UVA y PUVA. Para la banda UVB el equipo dispone de 13 irradiadores UVB de banda estrecha del tipo Waldmann F85/100W-TL01. La banda de irradiación se ubica entre 310 y 315nm, con una intensidad máxima de irradiación a 313nm.

- Un equipo Waldmann UV 181/200 AL para el tratamiento de manos y pies, que dispone de un aparato base y dos aparatos adicionales. El aparato base está equipado con 5 irradiadores UVA del tipo Waldmann PL 36W/09-PUVA. Los aparatos adicionales son del tipo UV200AL, cuentan con 14 irradiadores UVA cada uno del tipo Waldmann F8T5/PUVA. Tanto los irradiadores del equipo base como de los equipos adicionales presentan un espectro de irradiación de 315 a 400nm, con un máximo a 365nm. Se emplean en terapias UVA y PUVA.

V.2.2. Procedimientos

Para acceder a la consulta el paciente era remitido por un dermatólogo, bien desde el centro de especialidades, la consulta especializada del hospital o desde otro hospital en el que no se dispusiera de tratamiento con fototerapia.

En la consulta inicial se realizaba una anamnesis, prestando especial detalle a la medicación que tomaba el paciente, por su posible fototoxicidad/fotosensibilidad, así como por los posibles fármacos inmunosupresores, los antecedentes de melanoma o cáncer cutáneo no melanoma, y cualquier otro antecedente médico que pudiera ser relevante. Además de estas variables se recogían otra serie de variables demográficas, así como de la enfermedad, que se detallan posteriormente.

Tras la anamnesis se realizaba un examen clínico del paciente, para evaluar la extensión y gravedad de la enfermedad, así como para descartar la presencia de lesiones cutáneas malignas o premalignas.

Se valoraba qué tipo de fototerapia podía ser la más adecuada para el paciente, así como los resultados esperables con la misma. Si existían otras opciones terapéuticas también eran expuestas en ese momento. Tras explicar los posibles efectos adversos de la fototerapia se entregaba al paciente un consentimiento informado. Si el paciente iba a recibir terapia PUVA oral se solicitaba una revisión oftalmológica, así como una analítica sanguínea con función hepática y anticuerpos antinucleares (ANA).

V.2.3. **Protocolos**

Los pacientes recibían los diferentes tipos de fototerapia según los protocolos establecidos. Respecto a la dosis inicial, en nuestro hospital, al igual que en la mayoría de centros españoles, se establecía según el fototipo del paciente, siguiendo los consensos del Grupo Español de Fotobiología²⁴. Inicialmente se pautaban 15 sesiones, tras las cuales se realizaba una nueva valoración clínica del paciente y se decidía continuar o no con el tratamiento dependiendo de los resultados. A todos los pacientes, independientemente del tipo de fototerapia empleada, se les entregaban unos consejos generales: uso de gafas con protección UV mientras estuvieran recibiendo el tratamiento, protección de genitales en la cabina, uso de fotoprotectores posteriores al tratamiento, principalmente en aquellas áreas expuestas a la luz ambiental. A continuación se describen las indicaciones, contraindicaciones, dosis y principales efectos adversos de cada tipo de fototerapia empleada.

V.2.3.1. Protocolo PUVA oral

Indicaciones. Dermatitis graves como micosis fungoide en estadio placa, pitiriasis liquenoide crónica, papulosis linfomatoide o psoriasis resistente a otras terapias

Contraindicaciones. Menores de 12 años (en estos pacientes se prefería realizar UVBBE); embarazadas (aunque no existe evidencia de su teratogenicidad, se prefería realizar terapia UVBBE); pacientes con riesgo elevado de desarrollar neoplasias cutáneas malignas; trastornos graves en los mecanismos de reparación del ADN; cuando la exposición a la radiación ultravioleta fuera un agravante de una enfermedad subyacente del individuo; cataratas, diagnosticadas previamente o en la revisión previa al inicio del tratamiento; alteración hepática significativa, valorada clínica o analíticamente.

Psoraleno. El psoraleno administrado a nuestros pacientes fue 8-MOP (OxSORALEN®). La dosis fue de 0,5-0,6mg/kg, sin sobrepasar los 50-60mg por toma, unas dos horas antes de la sesión. Se informaba al paciente de que debía llevar gafas de protección UV desde la ingesta de la medicación hasta las siguientes 24 horas, así como evitar la exposición solar sin protección en los días posteriores al tratamiento.

Dosis. En fototipos I y II, se iniciaba a 0,5 J/cm², pudiendo incrementar 0,5 J/cm² cada 2 días hasta alcanzar una dosis máxima de 10 J/cm². En fototipos III y IV, se

comenzaba a 1 J/cm^2 , y los incrementos eran de 1 J/cm^2 cada 2 días, hasta alcanzar una dosis máxima de 12 J/cm^2 . La frecuencia de las sesiones era de 2-3 veces a la semana, dependiendo en muchas ocasiones de la disponibilidad del paciente para realizar el tratamiento.

Pérdida de sesiones. Si el paciente perdía alguna sesión del tratamiento se tenía en cuenta el siguiente calendario: entre 4-7 días sin sesiones se mantenía la misma dosis; entre 1-2 semanas, se disminuía la última dosis en el 25%; entre 2-3 semanas se disminuía la última dosis en el 50%; más de 3-4 semanas se comenzaba con la dosis inicial de nuevo.

Posibles efectos adversos durante el tratamiento. Antes de recibir cada sesión, se interrogaba al paciente sobre los posibles efectos secundarios que pudieran haber surgido desde la última sesión, y se registraba en la base de datos. Cuando aparecía eritema, si era asintomático o poco molesto se mantenía la dosis previa en esa sesión; si por el contrario el eritema era muy molesto se suspendía el tratamiento durante 1 o 2 sesiones y se reevaluaba al paciente. Para prevenir las reacciones fototóxicas, principalmente en pacientes con fármacos fototóxicos o fotosensibles, se iniciaba el tratamiento a dosis bajas, $0,5- 1 \text{ J/cm}^2$ y se realizaban subidas lentas de $0,5 \text{ J/cm}^2$ cada dos sesiones. Para limitar las molestias gastrointestinales se aconsejaba al paciente tomar el psoraleno con alimentos, realizar dos tomas separadas quince minutos entre sí, o reducir la dosis a $0,4\text{mg/kg}$.

V.2.3.2. Protocolo UVBBE

Indicaciones. De elección en niños, embarazadas, pacientes con cataratas, así como en aquellos pacientes que presentan alguna alteración hepática.

Contraindicaciones relativas. Pacientes con riesgo elevado de desarrollar neoplasias cutáneas malignas, trastornos graves en los mecanismos de reparación del ADN o cuando la exposición a la radiación ultravioleta fuera un agravante de una enfermedad subyacente del individuo.

Dosis inicial. En fototipos I y II, se comenzaba a $0,2 \text{ J/cm}^2$ y se podía incrementar $0,05 \text{ J/cm}^2$ cada 2 días hasta alcanzar una dosis máxima de $1,5 \text{ J/cm}^2$ en el fototipo I y de 2 J/cm^2 en el fototipo II. En niños se iniciaba a dosis de $0,03 \text{ J/cm}^2$ y se realizaban incrementos del 10-20% cada dos días. En fototipos III y IV, se empezaba a $0,3 \text{ J/cm}^2$,

y los incrementos eran de $0,1 \text{ J/cm}^2$ cada 2 días, hasta alcanzar una dosis máxima de $2,1 \text{ J/cm}^2$ en el fototipo III y de $2,5 \text{ J/cm}^2$ en el fototipo IV. La frecuencia de las sesiones era de 2-3 veces a la semana, dependiendo en muchas ocasiones de la disponibilidad del paciente para realizar el tratamiento.

Pérdida de sesiones. Si el paciente perdía alguna sesión del tratamiento se tenía en cuenta el mismo calendario que en la fototerapia PUVA oral.

Posibles efectos adversos durante el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes en este tipo de terapia eran el eritema y el prurito. Si el eritema era asintomático o poco molesto se mantenía la dosis previa; si por el contrario el eritema era muy molesto o aparecían ampollas se suspendía el tratamiento durante 1 o 2 sesiones y se reevaluaba al paciente. El prurito suele asociarse a la aparición de eritema, por lo que se seguían las mismas medidas de modificación del tratamiento.

V.2.3.3. Protocolo PUVA baño manos y pies

Indicaciones. Dermatitis graves que afectan a las manos y los pies, así como en aquellos pacientes subsidiarios de tratamiento con psoralenos orales, que presenten hepatopatía subyacente que contraindique el tratamiento con los mismos.

Contraindicaciones relativas. Pacientes con riesgo elevado de desarrollar neoplasias cutáneas malignas, trastornos graves en los mecanismos de reparación del ADN o cuando la exposición a la radiación ultravioleta fuera un agravante de una enfermedad subyacente del individuo.

Preparación del baño. Se realizaba según las pautas de consenso del Grupo Español de Fotobiología¹⁵⁵. La concentración de 8-MOP era de $2,5 \text{ mg/l}$, lo que se conseguía diluyendo 36ml de una solución alcohólica de 8-MOP al 1% en 140 l de agua (o $0,5 \text{ ml}$ de 8-MOP al 1% en 1l de agua). El agua del baño debía mantenerse entre 37 y 42°C , de forma constante para disminuir el riesgo de reacciones fototóxicas graves. El paciente permanecía en el baño durante 15 minutos, tiempo tras el cual era irradiado en una cabina convencional de radiación UVA.

Dosis inicial. En fototipos I y II, se comenzaba a $0,25 \text{ J/cm}^2$ realizando incrementos del 50% de la dosis previa cada sesión o cada dos sesiones. En fototipos III y IV, se iniciaba a $0,5 \text{ J/cm}^2$, realizando los incrementos de dosis de forma similar. La

frecuencia de las sesiones era de 2-3 veces a la semana, dependiendo en muchas ocasiones de la disponibilidad del paciente para realizar el tratamiento.

Pérdida de sesiones. Si el paciente perdía alguna sesión del tratamiento se tenía en cuenta el mismo calendario que en la fototerapia PUVA oral.

Posibles efectos adversos durante el tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas en estos pacientes eran locales. Para prevenir el eritema, además de retirar la medicación fototóxica/fotosensible, era necesario mantener las condiciones del baño (temperatura, concentración, tiempo de irradiación) constantes. Era importante, también, evitar salpicaduras en áreas no tratadas, que se consideran causa frecuente de fototoxicidad²²⁵. Al igual que en los otros tipos de fototerapia, si el eritema era asintomático o poco molesto se mantenía la dosis previa en esa sesión, si por el contrario el eritema era muy molesto se suspendía el tratamiento hasta que se resolvía.

V.2.3.4. Protocolo UVA

Es similar al de la terapia PUVA oral aunque sin la ingesta de psoralenos.

V.2.4. Base de datos de la Unidad de Fototerapia

El estudio ha sido realizado con los datos recogidos en la base de datos de la Unidad de Fototerapia. Esta base de datos se creó en 2005, en formato Access 2000, donde se recogían diversas variables demográficas, relativas a la enfermedad y al tratamiento con fototerapia. La base de datos y el protocolo de recogida de la información se realizaron desde la apertura de la consulta de fototerapia. Aunque el análisis de los datos fue retrospectivo la recogida de la información se realizó de forma prospectiva.

La primera parte de la base de datos (Anexo 3.1) recogía el número de SIP (Sistema de Información del Paciente), el nombre de paciente, edad, sexo, fototipo, fecha de inclusión en la base de datos, hospital de procedencia del paciente, médico que remitía el paciente a la unidad, antecedentes médicos y tratamiento actual del paciente. También se incluía la enfermedad por la que se prescribía la fototerapia, localización de las lesiones, tratamiento que había recibido por esa enfermedad (ya fuera tópico o sistémico) así como el tratamiento actual de la enfermedad.

La segunda parte (Anexo 3.2) reunía datos sobre el tratamiento con fototerapia, si había recibido fototerapia previa, fecha de inicio y finalización del tratamiento actual,

tipo de fototerapia recibida, dosis inicial, dosis final y dosis total de radiación (si el paciente recibía PUVA también se reflejaba la dosis de psoralenos) y número de sesiones recibidas. La tercera parte (Anexo 3.3) incluía la respuesta obtenida, los posibles efectos adversos provocados por la fototerapia, si había existido algún motivo de suspensión del tratamiento, así como un comentario final con recomendaciones para el paciente.

V.3. Descripción del estudio

V.3.1. Fases del estudio

V.3.1.1. Primera fase

El estudio se ha realizado en dos fases, la primera fase ha sido un estudio retrospectivo, en el que se han analizado las principales características clínicas de la población atendida en nuestro centro, así como los resultados obtenidos con los diversos tipos de fototerapia, los principales efectos adversos y las causas de suspensión del tratamiento. Para ello se realizó un análisis de la base de datos de la Unidad de Fototerapia (ver apartado V.2.4), recogiendo aquellos pacientes que iniciaron tratamiento entre enero de 2005 y diciembre de 2011.

V.3.1.2. Segunda fase

La segunda parte del estudio, llevada a cabo de forma simultánea, fue un estudio prospectivo cuyo objetivo era evaluar la posible fotocarcinogénesis inducida por la fototerapia. Para ello se recogieron los pacientes que habían recibido al menos un tratamiento con fototerapia, y contaban con un mínimo de tres años de seguimiento desde la realización del tratamiento hasta el periodo de enero-junio de 2012 (fecha de recogida de los datos), por tanto se incluyeron los pacientes que habían recibido tratamiento hasta el 31 de diciembre de 2008.

Se desarrolló un cuestionario (Anexo 4) donde se recogía la fecha de la fototerapia, si el paciente aceptaba el estudio o no, así como las causas por las que lo declinaba y otras variables epidemiológicas y clínicas. La segunda parte incluía las características del tratamiento recibido, si existía alguna lesión fotocarcinogénica previa o posterior a la fototerapia. La última parte reflejaba los hábitos de exposición solar del paciente, tiempo de exposición, uso de fotoprotección y factor de protección solar empleado.

Se realizó un contacto telefónico con el paciente donde se le explicaba las características del estudio y se le ofrecía la posibilidad de realizar un examen físico para detectar posibles lesiones sospechosas. En todos los pacientes incluidos en el estudio se registraron las variables demográficas. Si el paciente no aceptaba el estudio se anotaban los motivos.

Si el paciente aceptaba el estudio se realizaba una visita clínica, donde se informaba de nuevo del objetivo del mismo, y se entregaba y explicaba un consentimiento informado que detallaba las características principales (Anexo 5). Para determinar si existía alguna lesión fotocarcinogénica previa se interrogaba al paciente y se revisaba la historia clínica. Para valorar si existía lesión fotocarcinogénica posterior a la fototerapia, además de revisar la historia clínica, se realizaba un examen clínico al paciente. Si durante la exploración se observaba alguna de estas lesiones se ofrecía al paciente la posibilidad de realizar tratamiento en esa consulta o en posteriores.

V.3.2. *Variables registradas*

V.3.2.1. Variables explicativas

Las variables explicativas fueron registradas en todos los pacientes que acudieron a la consulta de fototerapia (excepto la variable hábitos de exposición solar y la variable fotocarcinogénesis, que fueron recogidas únicamente en los pacientes en los que se realizó el estudio prospectivo). Esta información fue obtenida a partir de la base de datos de la Unidad de Fototerapia, y verificada en la historia clínica, así como en los registros informatizados del laboratorio de anatomía patológica.

En la base de datos se registró cada episodio como un paciente diferente, por lo que un paciente podía estar incluido en varias ocasiones. Para el análisis de datos se tuvieron en cuenta los episodios de fototerapia.

1. *Edad*. Se recogió la edad de los pacientes al inicio de la fototerapia. Para el análisis de las asociaciones con las dermatosis, la edad se expresó como mediana (percentil 25-percentil 75). Para el estudio se ha considerado como población pediátrica aquella con una edad igual o inferior a 17 años. En nuestro Sistema Nacional de Salud²²⁶, la atención a la infancia comprende hasta los 14 años; aunque esta demarcación no está bien establecida en la literatura, ya que la edad límite en los estudios en pacientes pediátricos varía entre 14 y 17 años^{198,199}.

2. *Sexo*. Se refiere de forma exclusiva al sexo biológico de los pacientes y por tanto fue categorizado en masculino y femenino.

3. *Fototipo*. Se definió según la clasificación de Fitzpatrick, que atiende a la susceptibilidad a la quemadura solar, la capacidad de bronceado y el riesgo de cáncer de piel. Se establece una graduación de I a VI (Tabla V.2-1).

Tabla V.3-1. Clasificación de los fototipos cutáneos según la susceptibilidad a la quemadura solar y la capacidad de bronceado. Adaptada de Fitzpatrick, Dermatología en Medicina General²²⁷.

Fototipo	Susceptibilidad a la quemadura	Capacidad de bronceado
I	Alta	Ninguna
II	Alta	Escasa
III	Moderada	Buena
IV	Baja	Muy buena
V	Muy baja	Excelente
VI	Muy baja	Excelente

4. *Dermatosis* por la que se realiza el tratamiento. Aquella entidad cutánea que constituía el motivo de consulta en la unidad de fototerapia. El diagnóstico de la patología cutánea ya había sido realizado por su dermatólogo, bien en base únicamente a su clínica o ayudado también de la correlación anatomopatológica. Algunos de los pacientes estaban diagnosticados de más de una enfermedad cutánea, pero sólo una de ellas era el motivo de consulta en la Unidad de Fototerapia. La clasificación de las patologías se realizó según la nueva Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) 10^{228,229}.

En esta clasificación las enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo engloban el capítulo XII (L) en la clasificación general. Tres de nuestros diagnósticos clínicos no se encuentran en el capítulo XII, como la micosis fungoide y la papulosis linfomatoide, que aparecen en el capítulo II (Tumores) y la mastocitosis en el capítulo XVII (Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas) (Tabla V.2-2).

Tabla V.3-2. Clasificación CIE 10 de las enfermedades cutáneas. Incluye el capítulo II (C), capítulo XII (L) y capítulo XVII (Q)^{228,229}.

Capítulo	Código CIE 10	Grupo diagnóstico	Código CIE 10	Clasificación	Diagnóstico clínico
Capítulo II	C81-96	Tumores malignos (declarados o presuntos como primarios) del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines	C84.0	Micosis fungoide	Micosis fungoide
			C84.5	Linfoma de células T, periférico y cutáneo	Papulosis linfomatoide
Capítulo XII	L20-L30	Dermatitis y eccema	L28	Liquen simple crónico y prurigo	Prurigo
			L29	Prurito	Prurito
			L30	Eczema SAI	Eccema
	L40-L45	Trastornos pápuloescamosos	L40	Psoriasis	Psoriasis
			L40.0	Psoriasis vulgar, psoriasis guttata	Psoriasis vulgar, psoriasis en gotas
			L40.9	Psoriasis no especificada	Psoriasis palmoplantar
			L40.8	Psoriasis en placas	Psoriasis en placas
			L41	Parapsoriasis	Dermatitis crónica superficial
			L41	Parapsoriasis	Pitiriasis liquenoide crónica
	L55-L59	Trastornos relacionados con la radiación	L56.3	Otros cambios agudos de la piel debidos a radiación ultravioleta	Urticaria solar
			L60-L75	Trastornos de las faneras	L63
	L80-L99	Otros trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	L80	Vitíligo	Vitíligo
			L81.5	Hipomelanosis en gotas	Hipomelanosis macular progresiva
			L90	Trastornos atróficos de la piel	Liquen escleroso y atrófico (excluye LEA de genitales)
			L92	Trastornos granulomatosos de la piel y tejidos subcutáneos	Granuloma anular
L94			Trastornos localizados del tejido conjuntivo	Morfea	
Capítulo XVIII	Q80-89	Otras malformaciones congénitas	Q82.2	Malformaciones congénitas de la piel	Mastocitosis

5. *Tratamientos realizados.* Se recogieron tanto los tratamientos previos que había realizado el paciente como los que estaba realizando en ese momento.

5.1. *Tratamientos tópicos.* Corticoides tópicos (alta, media y baja potencia), derivados de la vitamina D, asociación de derivados de la vitamina D y corticoides, inhibidores de la calcineurina tópicos, emolientes y queratolíticos, breas y alquitranes, mostaza nitrogenada y antibióticos tópicos.

5.2. *Tratamientos sistémicos.* Corticoides sistémicos, antibióticos sistémicos, antihistamínicos, acitretino, metotrexato, ciclosporina, sulfonas, azatioprina, hidroxiclороquina, bexaroteno, fenilalanina, interferón beta y terapias biológicas (efalizumab, adalimumab, infliximab y etanercept).

5.3. *Fototerapia previa:* Se incluía en este apartado si el paciente había recibido previamente algún tipo de fototerapia (UVBBE, UVA, PUVA, láser excímero, PUVA manos y pies), así como la dosis recibida.

6. *Características del tratamiento.* Se reunió en este apartado el tipo de fototerapia que iniciaba el paciente, así como las características del tratamiento empleado.

6.1. *Tipo de fototerapia:* UVBBE, PUVA oral, PUVA oral manos y pies, PUVA baño manos y pies o UVA.

6.2. *Dosis inicial:* la primera dosis que recibía el paciente, descrita en J/cm^2 , oscilaba entre 0,2 y 0,5 J/cm^2 , según la técnica de fototerapia empleada y el fototipo.

6.3. *Dosis final:* la dosis máxima alcanzada al finalizar el tratamiento, descrita en J/cm^2 .

6.4. *Dosis total:* el sumatorio de las dosis acumuladas a lo largo de todo el tratamiento, descrita en J/cm^2 .

7. *Hábitos de exposición solar.* Estos datos se analizaron únicamente en los pacientes en los que se realizó el estudio de fotocarcinogénesis. En la encuesta realizada se incluyeron ítems referidos a comportamientos de fotoprotección recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)²³⁰ y se analizaron otras encuestas previas como referencia²³¹⁻²³⁴. A continuación se detallan las variables recogidas.

7.1. *Exposición solar aumentada.* Se consideraron las variables: vivir en el campo, vivir en la playa, tener hobbies al aire libre, trabajar al aire libre (puerto, mar, campo...) y estar jubilado como factores que incrementaban la exposición solar habitual, teniendo como referencia lo publicado en la literatura^{231,232}. En los pacientes que realizaban trabajo en ámbitos cerrados no consideramos que existía una exposición solar aumentada, así como tampoco en otras situaciones como estudiantes, amas de casa o desempleados. Algunos de los pacientes podían tener más de una variable compatible con su situación actual. Si un paciente presentaba características de exposición solar incrementada y de exposición solar no incrementada, era incluido en el primer grupo.

7.2. *Tiempo de exposición solar.* Se definió como el tiempo que permanecía el paciente al aire libre en las horas solares de forma habitual, sin tener en cuenta los periodos vacacionales. Se establecieron cuatro categorías: menos de 30 minutos, de 30 a 60 minutos, de 60 a 120 minutos y más de 120 minutos.

7.3. *Fotoprotección solar.* Se interrogó al paciente sobre sus hábitos de fotoprotección, estableciendo tres categorías: nunca (aquellos pacientes que no usaban fotoprotector en ninguna ocasión), ocasionalmente (aquellos pacientes que de manera habitual no usaban fotoprotector y sólo lo usaban en vacaciones o en ocasiones puntuales) y siempre (aquellos pacientes que usaban fotoprotector de forma habitual en su vida diaria).

7.4. *Factor de protección solar.* En los pacientes que referían usar fotoprotector de forma ocasional o siempre, se interrogaba sobre el factor de protección usado. Se establecieron cuatro categorías: menor o igual a 15, igual a 20, entre 30 y 50, y mayor o igual a 50.

8. *Fotocarcinogénesis.* Estos datos se analizaron únicamente en los pacientes en los que se realizó el estudio de fotocarcinogénesis. Se incluyeron variables que podrían haber influido en el desarrollo de lesiones fotocarcinogénicas.

8.1. *Lesión previa.* Se definió como la presencia de queratosis actínica, carcinoma basocelular o carcinoma espinocelular, diagnosticado por un dermatólogo, y referidos en la historia clínica del paciente, con fecha previa al inicio de la fototerapia.

8.2. *Tratamiento inmunosupresor.* Se incluyeron aquí todos los tratamientos inmunosupresores recibidos por el paciente en los 5 años anteriores al estudio.

8.3. *Comorbilidades.* Cualquier patología que presentara el paciente y que pudiese condicionar su estado inmunológico, bien por la patología en sí o por el tratamiento asociado.

8.4. *Fumador.* Se incluían los pacientes fumadores actuales y exfumadores.

8.5. *Tiempo tras la fototerapia.* Se estableció el número de años que había transcurrido entre el inicio de la fototerapia y la aparición de la primera lesión fotocarcinogénica.

V.3.2.2. Variables de resultado

1. *Respuesta obtenida con la fototerapia.* En este apartado consideramos que podían existir cuatro tipos de respuesta:

1.1. *Respuesta buena o excelente,* si la mejoría era mayor del 75% respecto a la visita inicial.

1.2. *Respuesta parcial,* si la mejoría se situaba entre el 25-75% respecto a la visita inicial.

1.3. *Respuesta escasa,* si la mejoría era menor del 25% respecto a la visita inicial.

1.4. *Empeoramiento o falta de eficacia,* cuando el paciente no mostraba ninguna mejoría y/o existía una exacerbación de las lesiones durante el tratamiento con fototerapia.

Para valorar la respuesta se realizó un análisis general inicial por intención de tratamiento, teniendo en cuenta todos aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento, e independientemente de si lo abandonaron o no, y un análisis por protocolo, teniendo en cuenta la respuesta sólo en aquellos pacientes que finalizaban el tratamiento. Para el análisis posterior de los datos se realizó sólo un análisis por intención de tratamiento.

2. *Efectos secundarios a corto plazo.* Estos efectos fueron registrados en la base de datos por el dermatólogo responsable; aunque podían haber sido referidos por el paciente, la enfermera de fototerapia o el dermatólogo responsable. Para cada episodio

se recogió un efecto adverso, por lo que cada uno de estos casos se consideró como un paciente. Se registraron en la base de datos los siguientes posibles efectos adversos:

2.1. *Eritema*. Enrojecimiento cutáneo que aparecía tras la sesión de fototerapia, que podía implicar o no la suspensión del tratamiento. Se describió como eritema grave aquel que significaba la suspensión definitiva de la fototerapia.

2.2. *Prurito*. Picor generalizado tras la sesión de fototerapia, referido por el paciente.

2.3. *Lesiones hiperpigmentadas*. Aparición de lesiones hiperpigmentadas en las zonas de exposición al tratamiento, que el paciente no presentaba antes del tratamiento, y que aparecieron durante el mismo o al finalizarlo.

2.4. *Lesiones hipopigmentadas*. Desarrollo de máculas o manchas hipopigmentadas en las zonas de exposición al tratamiento, que el paciente no presentaba antes del tratamiento, y que aparecieron durante el mismo o al finalizarlo.

2.5. *Molestias gastrointestinales*. Aparición de náuseas, vómitos y/o dolor abdominal asociado con la ingesta de psoralenos en relación con la fototerapia.

2.6. *Dolor*. Molestias cutáneas referidas por el paciente, tras la exposición al tratamiento.

2.7. *Lupus eritematoso*. Aparición de lesiones cutáneas compatibles clínica y anatomopatológicamente con lupus eritematoso cutáneo.

3. *Motivos de suspensión del tratamiento*. Motivo por el cual el paciente no finalizó el tratamiento con fototerapia. Las causas de suspensión se dividieron en tres grupos:

3.1. *Efectos secundarios*: descritos en apartados previos.

3.2. *Falta de eficacia*: cuando hubo empeoramiento o nula mejoría de las lesiones durante el tratamiento.

3.3. *Decisión del paciente*: suspensión por motivos ajenos al tratamiento, como falta de tiempo, imposibilidad de desplazamiento al centro, cuestiones laborales.

4. *Fotocarcinogénesis*. Esta variable no estaba incluida en la base de datos, ya que sólo se recogió en el estudio prospectivo. Se describió como fotocarcinogénesis (FC) la presencia en el examen clínico o en la historia clínica de queratosis actínica, carcinoma basocelular o carcinoma espinocelular, diagnosticado mediante examen clínico, dermatoscópico y/o anatomopatológico por un dermatólogo. Para cada una de las lesiones de FC se recogió:

4.1. *Año de diagnóstico de la lesión*.

4.2. *Localización de la lesión*. Se definieron cuatro regiones: cabeza y cuello, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores.

4.3. *Tratamiento realizado*. Se describió si se había realizado tratamiento, y si había sido así cuál fue el tratamiento elegido (crioterapia, cirugía, etc).

V.4. Aspectos éticos y de confidencialidad de datos

El registro propuesto reúne las características propias de los protocolos de estudios epidemiológicos a partir de la revisión de historias clínicas y bases de datos informatizadas creadas con fines clínico-asistenciales:

- Los pacientes eran informados de la incorporación de sus datos de salud a la base de datos del registro de pacientes de la Unidad de Fototerapia de nuestro hospital. El paciente podía conocer en cualquier momento los datos que disponía el médico acerca de su enfermedad. Así mismo, el paciente podía decidir la eliminación de información sobre su salud de la base de datos.

- Tras recibir la información completa, clara y comprensible, se administraba un consentimiento que firmaban junto con el consentimiento de aceptación del tratamiento con fototerapia (Anexo 1).

- La información contenida en la base de datos era de carácter confidencial y manejada únicamente por los médicos de la Unidad de Fototerapia.

Para el estudio de fotocarcinogénesis se redactó un consentimiento informado específico en el que se exponían al paciente los fines del estudio (Anexo 5), que se entregaba y explicaba en el momento de la visita.

El proyecto de investigación de la base de datos de la unidad de fototerapia y el proyecto de investigación del estudio de fotocarcinogénesis han sido aprobados por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HGUA.

V.5. Análisis estadístico

La base de datos original se realizó en el programa Access 2000. Desde este programa los datos fueron importados a una hoja de cálculo de Microsoft Excel®, y se analizaron los resultados con el programa estadístico SPSS versión 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

La descripción de los datos se ha hecho mediante recuentos absolutos y relativos utilizando tablas de frecuencia y gráficos.

Las variables cuantitativas se han descrito mediante estadísticos de tendencia central (media y mediana) y sus correspondientes medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico) según siguieran o no una distribución normal. Para verificar la normalidad de una distribución se utilizó el test de Kolmogórov-Smirnov, donde se consideró que los resultados $p < 0,05$ no seguían una distribución normal.

Para la comparación de las variables continuas, si seguían la distribución normal, se utilizó el test de t-Student para dos muestras independientes y el test de ANOVA para tres o más muestras independientes.

Para la comparación de las variables continuas, si no seguían una distribución normal, se utilizó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney para dos muestras independientes y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para tres o más muestras independientes.

Para la comparación de variables categóricas se utilizó la χ^2 con la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher cuando no se cumplían las condiciones para aplicar la prueba de la χ^2 .

La magnitud de la asociación de las variables relacionadas se evaluó mediante la odds ratio (OR) con el intervalo de confianza del 95% (IC95%).

La asociación de las variables de resultado con las variables explicativas se ajustó por edad, sexo y el resto de variables que fueron significativas en el análisis univariante,

mediante un sistema de análisis de regresión logística múltiple para eliminar la interrelación entre las variables. Los valores de p han sido considerados significativos si eran menores de 0,05.





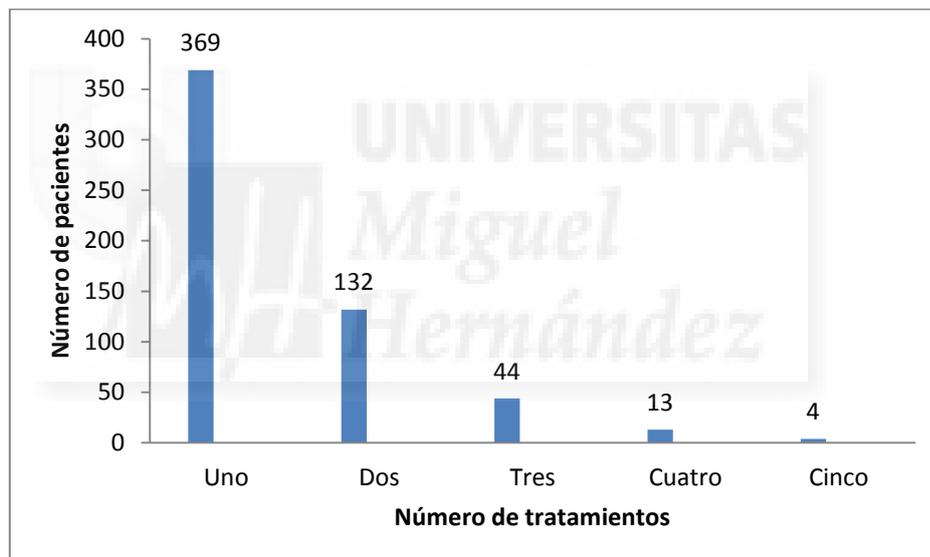
VI. RESULTADOS

VI.1. Descripción de las principales patologías atendidas en nuestra población

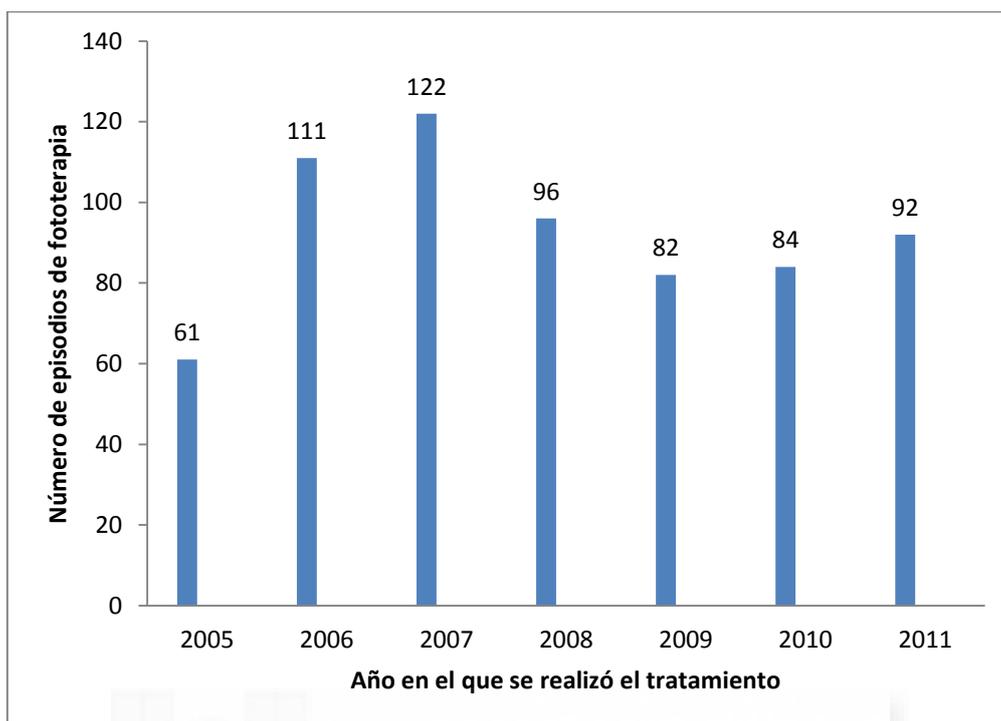
VI.1.1. Características epidemiológicas de la población atendida

Entre febrero de 2005 y diciembre de 2011 se incluyeron en la base de datos de la Unidad de Fototerapia 562 pacientes, que representaban 648 episodios de tratamiento, ya que algunos de los pacientes recibieron el tratamiento con fototerapia en más de una ocasión. De los 562 pacientes, 369 pacientes realizaron fototerapia en una ocasión, mientras que 193 lo hicieron en dos o más ocasiones (Fig. VI.1-1).

Figura VI.1-1. Número de tratamientos de fototerapia realizados por cada paciente durante el periodo de estudio (siete años).



La evolución del número de episodios registrados cada año queda recogida en la figura VI.1-2, oscilando entre 61 en el año 2005 (año en el que se implantó la fototerapia) y 122 en el año 2007.

Figura VI.1-2. Número de episodios de fototerapia registrados por año.

De los 648 episodios realizados, el 55,2% eran mujeres, la media de edad fue de 44,9 años y el fototipo predominante fue el III (56,6%) (Tabla VI.1-1).

Tabla VI.1-1. Características clínicas y epidemiológicas de la población estudiada.

	Episodios de fototerapia n= 648 N (%)
Sexo	
-Varón	290 (44,8)
-Mujer	358 (55,2)
Edad media \pmDE	44,9 \pm 16,1
Fototipo	
-Fototipo I-II	203 (31,4)
-Fototipo III	367 (56,6)
-Fototipo IV	78 (12)

DE: desviación estándar

VI.1.2. *Tratamientos previos y concomitantes a la fototerapia*

En la base de datos se recogieron los tratamientos tópicos y sistémicos realizados por el paciente antes y durante la fototerapia (Tabla VI.1-2). Entre los tratamientos previos, el 82,6% había recibido algún fármaco tópico y el 35,8% alguno sistémico. Las terapias tópicas previas más frecuentes fueron los glucocorticoides de alta potencia asociados a calcipotriol (50,3%), seguidos de glucocorticoides de media potencia (39,8%) y glucocorticoides de alta potencia (33,8%). El tratamiento sistémico previo más empleado fue ciclosporina (13,4%), seguido de acitretino (8,3%), metotrexato (8,2%) y corticoides sistémicos (6,6%).

En cuanto a las terapias recibidas durante la fototerapia, el 69% recibían fármacos tópicos y el 10% sistémicos. Los tratamientos tópicos más frecuentes fueron los glucocorticoides de alta potencia asociados a calcipotriol (36,4%), seguidos de emolientes (26,9%). Entre los fármacos sistémicos los más frecuentes fueron los antihistamínicos orales (4,4%), seguidos de corticoides sistémicos (1,1%). Durante la fototerapia 9 pacientes recibieron alguna terapia biológica: etanercept (6 pacientes), adalimumab (3 pacientes) y efalizumab (2 pacientes).

El 30,6% de los pacientes había realizado fototerapia en alguna ocasión, aunque no siempre en nuestro centro. La fototerapia previa más frecuente fue UVBBE (16,8%), seguida de PUVA oral (9%). En un paciente con vitíligo se había empleado láser excímero en otro centro.

Tabla VI.1-2. Descripción de los tratamientos previos y concomitantes a la fototerapia.

	Episodios de fototerapia n=648 N (%)
Tratamiento tópico previo	535 (82,6)
Tratamiento sistémico previo	232 (35,8)
Tratamiento tópico actual	447 (69)
Tratamiento sistémico actual	65 (10)
Fototerapia previa	198 (30,6)
-UVBBE	109 (16,8)
-PUVA oral	58 (9)
-PUVA oral y UVBBE	14 (2,2)
-UVA	8 (1,2)
-PUVA oral manos y pies	8 (1,2)
-Láser excímero	1 (0,2)

VI.1.3. *Dermatosis tratadas con fototerapia*

Uno de los apartados de la base de datos incluía la descripción de la enfermedad por la que se realizaba la prescripción del tratamiento con fototerapia. La clasificación de las dermatosis se realizó según el CIE 10²²⁹, como se ha comentado anteriormente. En la Tabla VI.1-3 se recogen todas las dermatosis que fueron tratadas con fototerapia, según el número de pacientes así como el de episodios totales. La dermatosis más frecuente fue psoriasis en placas (59,4%), seguida de psoriasis palmoplantar (13,3%) y micosis fungoide (7,9%). Para el análisis posterior, debido al escaso de número de pacientes, se incluyeron los diagnósticos de prurigo nodular y prurito en la variable enfermedades pruriginosas.

Tabla VI.1-3. Dermatosis tratadas con fototerapia.

	Pacientes n=562 N (%)	Episodios de fototerapia n=648 N (%)
Psoriasis en placas	331 (58,8)	385 (59,4)
Psoriasis palmoplantar	77 (13,7)	86 (13,3)
Micosis fungoide	31 (5,5)	51 (7,9)
Dermatitis atópica	16 (2,8)	19 (2,9)
Psoriasis en gotas	16 (2,8)	19 (2,9)
Eccema de manos	13 (2,3)	13 (2)
Pitiriasis liquenoide crónica	9 (1,6)	12 (1,9)
Vitíligo	9 (1,6)	9(1,4)
Granuloma anular	8 (1,4)	8 (1,2)
Papulosis linfomatoide	8 (1,4)	8 (1,2)
Urticaria solar	6 (1,1)	6 (0,9)
Prurigo nodular	5 (0,8)	5 (0,8)
Mastocitosis	5 (0,8)	7 (1,1)
Prurito	5 (0,8)	5 (0,8)
Liquen plano	3 (0,5)	4 (0,6)
Alopecia areata	3 (0,5)	3 (0,5)
Dermatitis crónica superficial	3 (0,5)	3 (0,5)
Morfea	2 (0,3)	2 (0,3)
Liquen escleroso y atrófico	2 (0,3)	2 (0,3)
Hipomelanosis macular progresiva	1 (0,2)	1 (0,2)

VI.1.4. *Tratamiento con fototerapia*

VI.1.4.1. **Tipos de fototerapia administrada**

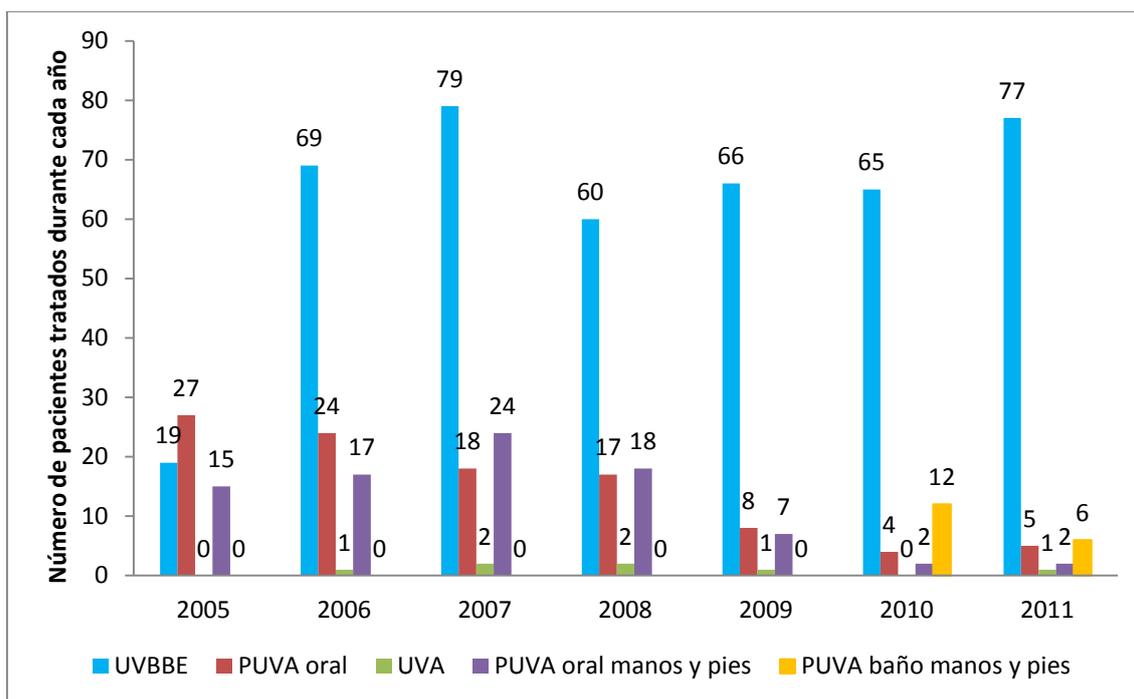
Se recogió la frecuencia de los diferentes tipos de fototerapia administrada en nuestro centro. La fototerapia más frecuentemente prescrita fue UVBBE (67,1%), seguida de PUVA oral (15,9%) (Tabla VI.1-4).

Tabla VI.1-4. Tipos de fototerapia administrada.

	Episodios de fototerapia n= 648 N (%)
UVBBE	435 (67,1)
PUVA oral	103 (15,9)
PUVA oral manos y pies	85 (13,1)
PUVA baño manos y pies	18 (2,8)
UVA	7 (1,1)

Otro de los datos que se tuvo en cuenta fue el número de prescripciones de cada tipo de fototerapia según los años (de 2005 a 2011), que queda recogido en la figura VI.1-3. La terapia PUVA baño manos y pies se comenzó a emplear en 2010. El tratamiento con UVBBE ha permanecido estable, oscilando desde el año 2006 entre 69 y 77 casos anuales. Se puede observar que el tratamiento con PUVA oral ha disminuido su frecuencia a lo largo de los años, pasando de 32 tratamientos en el año 2005 a 7 en el año 2011 ($p < 0,01$). La fototerapia PUVA oral manos y pies se mantuvo estable durante los primeros años (15-18 casos por año), aunque observamos un descenso en los últimos años, a expensas del empleo de PUVA baño manos y pies.

Figura VI.1-3. Número de tratamientos de cada tipo de fototerapia por año.



VI.1.4.2. Indicaciones de fototerapia según las dermatosis

VI.1.4.2.1. Terapia UVBBE

La dermatosis más frecuente entre los 435 episodios de tratamiento con UVBBE fue psoriasis en placas (77,5%), seguida a gran distancia de micosis fungoide (7,6%), psoriasis en gotas (4,4%) y dermatitis atópica (3,7%) (Tabla VI.1-5). No se indicó ningún tratamiento con UVBBE en los pacientes con papulosis linfomatoide, alopecia areata ni urticaria solar.

Los pacientes con psoriasis en placas, psoriasis en gotas, dermatitis atópica y enfermedades pruriginosas recibieron con más frecuencia UVBBE que el resto de terapias. El uso de UVBBE en micosis fungoide fue menor que el de otras terapias, al igual que ocurrió con la psoriasis palmo-plantar y la mastocitosis (Tabla VI.1-5).

Tabla VI.1-5. Principales dermatosis tratadas con UVBBE.

Diagnóstico	Tratamiento con UVBBE n= 435 N (%)	Tratamiento con otras fototerapias n=213 N (%)	p	OR (IC 95%)
Psoriasis placas	337 (77,5)	48 (22,5)	<0,001	11,8 (8,2-16,8)
Micosis fungoide	27 (7,6)	26 (12,2)	0,003	0,4 (0,2-0,7)
Psoriasis en gotas	19 (4,4)	0 (0)	<0,001	1,04 (1,02-1,06)
Dermatitis atópica	16 (3,7)	3 (1,4)	0,04	3,3 (1,1-11,2)
Enfermedades pruriginosas	10 (2,3)	0 (0)	0,04	6,7 (1,1-51,8)
Pitiriasis liquenoide crónica	8 (1,8)	4 (1,9)	NS	-
Vitíligo	7 (1,6)	2 (0,9)	NS	-
Granuloma anular	4 (0,9)	4 (1,9)	NS	-
Dermatitis crónica superficial	2 (0,5)	1 (0,5)	NS	-
Mastocitosis	2 (0,5)	5 (2,3)	0,04	0,2 (0,04-1)
Psoriasis palmo-plantar	2 (0,5)	84 (39,4)	<0,001	0,006 (0,01-0,2)
Liquen plano	1 (0,2)	3 (1,4)	NS	-

OR: odds ratio, de la categoría diagnóstico comparada con el resto de diagnósticos. IC: intervalo de confianza. NS: resultado no significativo, $p > 0,05$.

VI.1.4.2.2. Terapia PUVA oral

Entre los 103 ciclos de tratamiento que recibieron PUVA oral, la psoriasis en placas (39,8%) fue la entidad más frecuente, al igual que con UVBBE, aunque seguida a menor distancia de la micosis fungoide (25,2%) (Tabla VI.1-6). Otras entidades comunes fueron la papulosis linfomatoide (7,8%) y la mastocitosis (4,9%). En los diagnósticos de dermatitis atópica, dermatitis crónica superficial, liquen plano, enfermedades pruriginosas y liquen escleroso y atrófico, se indicó PUVA oral en un paciente. No se indicó este tratamiento en ningún caso de psoriasis en gotas, eccema de manos, urticaria solar o hipomelanosis macular progresiva.

Las dermatosis que se asociaron con el uso de PUVA oral, a pesar de su menor frecuencia, fueron micosis fungoide, papulosis linfomatoide, mastocitosis, granuloma anular, morfea y alopecia areata. Por el contrario, su empleo fue menor que el de otras terapias en los pacientes con psoriasis en placas y psoriasis palmo-plantar (Tabla VI.1-6).

Tabla VI.1-6. Principales dermatosis tratadas con PUVA oral.

Diagnóstico	Tratamiento con PUVA oral n= 103 N (%)	Tratamiento con otras fototerapias n=545 N (%)	p	OR (IC 95%)
Psoriasis placas	41 (39,8)	344 (63,1)	<0,001	0,4 (0,3-0,6)
Micosis fungoide	26 (25,2)	25 (4,6)	<0,001	7 (4-12,3)
Papulosis linfomatoide	8 (7,8)	0 (0)	<0,001	1 (1-1,1)
Mastocitosis	5 (4,9)	2 (0,4)	0,001	13,5 (2,6-70)
Granuloma anular	4 (3,9)	4 (0,7)	0,02	7,6 (2,4-24,5)
Pitiriasis liquenoide crónica	4 (3,9)	8 (1,5)	NS	
Psoriasis palmo-plantar	4 (3,9)	82 (15)	0,002	0,3 (0,1-0,7)
Alopecia areata	3 (2,9)	0 (0)	0,004	1 (1-1,1)
Morfea	2 (1,9)	0 (0)	0,02	1 (1-1,1)
Vitíligo	2 (1,9)	7 (1,3)	NS	

OR: odds ratio, de la categoría diagnóstico comparada con el resto de diagnósticos. IC: intervalo de confianza. NS: resultado no significativo, $p > 0,05$.

VI.1.4.2.3. Otras fototerapias

Se recogieron ochenta y cinco ciclos de tratamiento con PUVA oral manos y pies, entre los cuales el diagnóstico más frecuente fue psoriasis palmo-plantar (77,6%), seguido a gran distancia de eccema de manos (11,8%) (Tabla VI.1-7). Se realizaron dos tratamientos de liquen plano (en 2 pacientes diferentes), con afectación de muñecas y dorso de manos; así como 7 episodios de psoriasis en placas (en 7 pacientes), cuya principal sintomatología en ese momento eran las placas en manos. Como cabía esperar debido a la localización, tanto la psoriasis palmo-plantar como el eccema de manos se asociaron positivamente con el uso de este tratamiento (Tabla VI.1-7).

La terapia PUVA baño manos y pies (18 ciclos de tratamiento) se empleó principalmente, al igual que la anterior, en psoriasis palmo-plantar (14 pacientes, 77,8%) y eccema de manos (3 pacientes, 16,7%). Se incluyó también un paciente con dermatitis atópica que presentaba una afectación grave de las manos. Como en el caso de PUVA oral manos y pies, el uso de PUVA baño manos y pies se asoció con los diagnósticos de psoriasis palmo-plantar y eccema de manos ($p < 0,05$).

Por último, entre los 7 tratamientos realizados con UVA (que correspondían a 7 pacientes diferentes), la dermatosis más frecuente fue la urticaria solar (85,7%). Todos los pacientes con este diagnóstico recibieron este tipo de fototerapia (Tabla VI.1-7). Sólo un paciente con dermatitis atópica fue tratado con UVA.

Tabla VI.1-7. Dermatosis tratadas con PUVA oral manos y pies, PUVA baño manos y pies y UVA.

Diagnóstico	Tratamiento con PUVA oral manos y pies n= 85 N (%)	Tratamiento con otras fototerapias n=563 N (%)	p	OR (IC 95%)
Psoriasis palmo-plantar	66 (77,6)	20 (3,6)	<0,001	94,3 (50,9-174,8)
Eccema manos	10 (11,8)	3 (0,5)	<0,001	27,8 (7,7-100,4)
Psoriasis placas	7 (8,2)	368 (67,1)	<0,001	0,04 (0,02-0,09)
Liquen plano	2 (2,4)	2 (0,4)	NS	-

OR: odds ratio, de la categoría diagnóstico comparada con el resto de diagnósticos. IC: intervalo de confianza. NS: resultado no significativo, $p > 0,05$

VI.1.4.3. Características de la fototerapia administrada

El número de sesiones totales realizadas en los 648 ciclos de tratamientos incluidos fue de 16.455 y el número de sesiones medio fue de $24,7 \pm 11,1$. En la tabla VI.1-8 se reflejan las dosis totales, las dosis finales y el número de sesiones de los principales tipos de fototerapia administrados (dado el escaso número de pacientes tratados con UVA, esta terapia no se ha incluido en la tabla), teniendo en cuenta tanto los pacientes que comenzaron el tratamiento, como aquellos que lo finalizaron.

Tabla VI.1-8. Características de los principales tratamientos administrados[⌘].

Tipo de fototerapia	Episodios	Dosis total J/cm ² (Media \pm DE)	p	Dosis final J/cm ² (Media \pm DE)	p	Número de sesiones (Media \pm DE)	p
UVBBE	433	31,1 \pm 18,6	0,003	1,9 \pm 1,2	<0,001	24,7 \pm 10,9	<0,001
	358	35,1 \pm 17		2 \pm 1,2		27,3 \pm 9,5	
PUVA oral	103	124,8 \pm 97,4	<0,001	6,74 \pm 4,2	0,01	24,3 \pm 12,4	<0,001
	82	152,4 \pm 90		7,3 \pm 2,1		28,2 \pm 10,6	
PUVA oral manos y pies	85	158,3 \pm 93,7	0,01	8,9 \pm 3,3	0,01	26,1 \pm 11	0,01
	70	182,3 \pm 83,7		9,7 \pm 2,8		28,6 \pm 9	
PUVA baño manos y pies	18	64,3 \pm 52,9	0,3	4,5 \pm 2,3	0,3	21,3 \pm 10,5	0,07
	14	71,2 \pm 56		4,8 \pm 2,4		23,7 \pm 9,7	

⌘ En la primera fila se describen los valores referentes a la población que inicia el tratamiento y en la segunda fila la población que finaliza el tratamiento, para cada una de las terapias empleadas. DE: desviación estándar.

Al comparar los valores de la población que inició el tratamiento con la población que lo finalizó, la dosis total fue significativamente superior en los pacientes que finalizaron el tratamiento en todas las terapias administradas ($p < 0,05$), excepto en los pacientes que recibieron PUVA baño manos y pies. La dosis final también fue significativamente superior en los pacientes que finalizaron el tratamiento en las terapias UVBBE, PUVA oral y PUVA oral manos y pies ($p < 0,01$).



VI.2. Respuesta a la fototerapia en las diferentes entidades clínicas

Uno de los objetivos principales de nuestro estudio fue valorar cuál era la respuesta o el resultado obtenido con la fototerapia, de forma general, así como en las dermatosis más frecuentes. Para ello se consideraron cuatro respuestas posibles: buena o excelente, parcial, falta de respuesta o empeoramiento. Se analizó, en primer lugar, la respuesta en toda la población y, posteriormente, de forma individualizada en las dermatosis más frecuentes. Se describió cada tipo de respuesta obtenida según las diferentes variables clínicas, epidemiológicas y terapéuticas recogidas.

VI.2.1. Respuesta de la fototerapia de forma general

Se realizó un análisis inicial de la respuesta por intención de tratamiento (teniendo en cuenta todos los pacientes que comenzaron el tratamiento) y por protocolo (realizado únicamente en aquellos pacientes que finalizaron el tratamiento). En el análisis por intención de tratar la respuesta parcial y la excelente fueron similares (40,9 y 41,4% respectivamente), mientras que en el análisis por protocolo se observó un incremento de la respuesta excelente hasta alcanzar el 50% de la población (Tabla VI.2-1). En el análisis posterior de los datos sólo se ha tenido en cuenta la respuesta por intención de tratamiento.

Tabla VI.2-1. Descripción de la respuesta general por intención de tratamiento y por protocolo.

	Análisis por intención de tratamiento n=648 N (%)	Análisis por protocolo n= 530 N (%)
Buena respuesta	268 (41,4)	264 (49,8)
Respuesta parcial	265 (40,9)	222 (41,9)
Falta de respuesta	112 (17,3)	44 (8,3)
Empeoramiento	3 (0,5)	-

VI.2.1.1. Análisis de la respuesta general por intención de tratamiento

El análisis de la respuesta por intención de tratamiento se realizó en los 648 episodios de tratamiento, entre los cuales la respuesta más frecuente fue la buena o excelente (41,4%) y únicamente en tres hubo un empeoramiento de la clínica (Tabla

VI.2-2). No hallamos diferencias en el tipo de respuesta obtenido según sexo, edad, fototipo o fototerapia previa.

En cuanto al tipo de fototerapia empleada se observó que entre los pacientes tratados con PUVA oral la buena respuesta fue menos frecuente que con el resto de terapias (OR 0,6; IC 95%: 0,4-0,9), mientras que la falta de respuesta fue superior (OR 1,9; IC 95%: 1,1-3,1).

Por el contrario, con la terapia UVBBE fue más común la respuesta excelente (OR 1,7; IC 95%: 1,2-2,4), y menos frecuente la respuesta parcial (OR 0,7; IC 95%: 0,5-0,9). Para cada una de las variables significativas anteriores se realizó un análisis multivariante, incluyendo sexo, edad, fototipo, tipo de fototerapia recibida, fototerapia previa y diagnóstico, en el que no se encontraron diferencias significativas.

Tabla VI.2-2. Análisis de los diferentes tipos de respuesta, por intención de tratamiento, según variables clínicas, epidemiológicas y terapéuticas.

	Buena respuesta n=268 N (%)	p	Respuesta parcial n=265 N (%)	p	Falta de respuesta n=112 N (%)	p
Sexo						
- Varón	126 (47)	NS	108(40,8)	NS	55 (49,1)	NS
Edad (media ±DE)	45,3±17,1	NS	44,4±15,5	NS	44,7±15,4	NS
Fototipo						
- Fototipo I-II	87(32,5)	NS	83 (31,3)	NS	32 (28,6)	NS
- Fototipo III	147 (54,9)	NS	157 (59,2)	NS	62 (55,4)	NS
- Fototipo IV	34 (12,7)	NS	25 (9,4)	NS	18 (16,1)	NS
Tipo de fototerapia						
- UVA	4(1,5)	NS	2 (0,8)	NS	1 (0,9)	NS
- PUVA oral	32 (11,9)	0,02	43 (16,2)	NS	27 (24,1)	0,01
- UVBBE	199 (74,3)	0,001	165 (62,3)	0,03	69 (61,6)	NS
- PUVA baño manos y pies	4 (1,5)	NS	11 (4,2)	NS	3 (2,7)	NS
- PUVA oral manos y pies	29 (10,8)	NS	44 (16,6)	0,03	12 (10,7)	NS
Fototerapia previa	81 (30,2)	NS	87 (32,8)	NS	30 (26,8)	NS

NS, resultado no significativo, $p > 0,05$. DE: desviación estándar.

Tras analizar según el diagnóstico (Tabla VI.2-3), la respuesta excelente fue más frecuente en la psoriasis en gotas (OR 4,1; IC 95% 1,5-11,7) y menos común en la psoriasis palmo-plantar y el vitiligo [(OR 0,6; IC 95%:0,3-0,9) y (OR 0,9; IC 95% 0,96-0,99), respectivamente]. En el análisis multivariante (sexo, edad, tipo de fototerapia

recibida y fototerapia previa) únicamente el diagnóstico de psoriasis en gotas se asoció con esta respuesta (OR: 3,6; IC 95%:1,2-10,8, p 0,02).

La respuesta parcial fue más frecuente en los pacientes con psoriasis palmo-plantar (OR 2,1; IC 95% 1,2-3,1), sin diferencias en el análisis multivariante (sexo, edad, tipo de fototerapia recibida y fototerapia previa).

Tabla VI.2-3. Análisis de los diferentes tipos de respuesta, por intención de tratamiento, según diagnósticos.

	Buena respuesta n=268 N (%)	P	Respuesta parcial n=265 N (%)	p
Psoriasis en placas	170 (63,4)	NS	148 (55,8)	NS
Psoriasis palmo-plantar	26 (9,7)	0,02	48 (18,1)	0,003
Psoriasis en gotas	14 (5,2)	0,004	4 (1,5)	NS
Micosis fungoide	20 (7,5)	NS	20 (7,5)	NS
Papulosis linfomatoide	2 (0,7)	NS	5 (1,9)	NS
Dermatitis atópica	9 (3,4)	NS	4 (1,5)	NS
Liquen plano	1 (0,4)	NS	3 (1,1)	NS
Vitíligo	0 (0)	0,01	6 (2,3)	NS
Mastocitosis	2 (0,7)	NS	3 (1,1)	NS
Pitiriasis liquenoide crónica	7 (2,6)	NS	3 (1,1)	NS
Granuloma anular	2 (0,7)	NS	4 (1,5)	NS
Eccema manos	6 (2,2)	NS	5 (1,9)	NS
Morfea	0 (0)	NS	2 (0,8)	NS
Alopecia areata	0 (0)	NS	1 (0,4)	NS
Urticaria solar	3 (1,1)	NS	2 (0,8)	NS
Dermatitis crónica superficial	1 (0,4)	NS	1 (0,4)	NS
Liquen escleroso y atrófico	0 (0)	NS	2 (0,8)	NS
Hipomelanosis macular progresiva	1 (0,4)	NS	0 (0)	NS
Enfermedades pruriginosas	4 (1,5)	NS	4 (1,5)	NS

NS, resultado no significativo, p>0,05.

VI.2.2. Psoriasis

La psoriasis fue la entidad más frecuente atendida en nuestra población (75,6%). Distinguimos tres categorías, psoriasis en placas, psoriasis palmo-plantar y psoriasis en gotas. A continuación se analiza la respuesta obtenida en cada una de ellas.

VI.2.2.1. Psoriasis en placas

La psoriasis en placas fue el diagnóstico más común (59,4%). Se trataron 331 pacientes, con un total de 385 episodios, de los cuales el 47,3% eran varones, la edad media fue 43,6 años y el fototipo III fue el más frecuente (60,8%) (Tabla VI.2-4). La terapia más empleada fue UVBBE (87,5%); siete pacientes recibieron terapia PUVA oral manos y pies ya que, aunque el diagnóstico inicial fue psoriasis en placas, en el momento de la fototerapia tenían una mayor afectación palmo-plantar, por lo que se decidió iniciar este tratamiento.

En cuanto a la respuesta obtenida, independientemente del tipo de fototerapia empleado, el 44,1% de los pacientes presentó buena respuesta, el 38,4% respuesta parcial y el 16,6% de los pacientes no obtuvo ninguna respuesta.

Tabla VI.2-4. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con psoriasis en placas.

	Psoriasis en placas n=385 N (%)
Sexo	
- Varón	182 (47,3)
Edad (media ± DE)	43,6 ±16,1
Fototipo	
- I-II	109 (28,3)
- III	234 (60,8)
- IV	42 (10,9)
Tipos de fototerapia	
- UVBBE	337 (87,5)
- PUVA oral	41 (10,6)
- PUVA oral manos y pies	7 (1,8)
Fototerapia previa	127 (33)
Respuesta	
- Buena respuesta	170 (44,1)
- Respuesta parcial	148 (38,4)
- Falta de respuesta	64 (16,6)
- Empeoramiento	3 (0,7)

DE: desviación estándar.

Se realizó un análisis de la respuesta obtenida con los tres tipos de fototerapia empleada (Tabla VI.2-5). Con UVBBE más del 85% de los tratados presentaron buena respuesta o parcial, mientras que ésta fue del 70% con PUVA oral y PUVA oral manos y pies.

Tabla VI.2-5. Descripción de la respuesta obtenida según los diferentes tipos de fototerapia empleada.

	UVBBE n=337 N (%)	PUVA oral n=41 N (%)	PUVA oral manos y pies n=7 N (%)
Buena respuesta	155 (46)	14 (34,1)	1 (14,3)
Respuesta parcial	130 (38,6)	14 (34,1)	4 (57,1)
Empeoramiento	50 (14,8)	12 (29,3)	2 (28,6)
Falta de respuesta	2 (0,6)	1 (2,4)	0 (0)

Al comparar las dos terapias más frecuentes, UVBBE y PUVA oral, el porcentaje de respuestas buenas y parciales fue superior con UVBBE, aunque no se hallaron diferencias significativas ($p > 0,05$). Sin embargo, con PUVA oral fue más frecuente el empeoramiento de forma significativa (OR 2,4; IC 95%: 1,13-4,96; $p = 0,02$).

Además del tipo de fototerapia empleada, se compararon las variables sexo, edad, fototipo y fototerapia previa con los diferentes tipos de respuesta obtenida. Se observó que la falta de respuesta fue menos frecuente en los pacientes que habían recibido fototerapia previa (11% vs 19,4%) (OR 0,5; IC 95%: 0,3-0,9; $p = 0,04$).

VI.2.2.2. Psoriasis palmo-plantar

Se incluyeron 77 pacientes con el diagnóstico de psoriasis palmo-plantar, que supusieron 86 episodios de tratamiento (Tabla VI.2-6). El porcentaje de mujeres fue muy superior al de la población general (67,4% vs 55,2%; $p = 0,01$). La terapia más empleada fue PUVA oral manos y pies (76,7%), seguido de PUVA baño manos y pies (16,3%). El tratamiento con UVBBE se administró en 2 pacientes cuyo diagnóstico principal era psoriasis palmo-plantar, pero que presentaban también lesiones de psoriasis en el tronco.

La respuesta más frecuente en estos pacientes fue la parcial (55,8%), seguida de la buena respuesta (30,2%), al contrario de lo que ocurrió en la psoriasis en placas.

Tabla VI.2-6. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con psoriasis palmo-plantar.

	Psoriasis palmo-plantar n=86 N (%)
Sexo	
- Varón	28 (32,6)
Edad (media ± DE)	46 ±12,8
Fototipo	
- I-II	29 (33,8)
- III-IV	57 (66,3)
Tipos de fototerapia	
- PUVA oral manos y pies	66 (76,7)
- PUVA baño manos y pies	14 (16,3)
- PUVA oral	4 (4,7)
- UVBBE	2 (2,3)
Fototerapia previa	19 (22,1)
Respuesta	
- Buena respuesta	26 (30,2)
- Respuesta parcial	48 (55,8)
- Falta de respuesta	12 (13,9)

DE: desviación estándar.

Se comparó la respuesta obtenida con los principales tipos de fototerapia empleada (PUVA baño manos y pies y PUVA oral manos y pies) (Tabla VI.2-7). Los 4 pacientes tratados con PUVA oral se incluyeron en los pacientes tratados con PUVA oral manos y pies para realizar el análisis. Cabe señalar que con la terapia PUVA oral manos y pies se alcanzó un mayor porcentaje de buenas respuestas que con PUVA baño manos y pies (34,2% vs 14,3%), aunque las diferencias no fueron significativas.

Tabla VI.2-7. Descripción de la respuesta clínica alcanzada con los diferentes tratamientos de fototerapia empleados en la psoriasis palmo-plantar.

	PUVA oral manos y pies + PUVA oral n=70 N (%)	PUVA baño manos y pies n=14 N (%)	p
Buena respuesta	24 (34,2)	2 (14,3)	NS
Respuesta parcial	36 (51,4)	10 (71,4)	NS
Falta de respuesta	10 (14,2)	2 (14,3)	NS

NS: no significativo, $p > 0,05$.

VI.2.2.3. Psoriasis en gotas

Fueron recogidos 16 pacientes con psoriasis en gotas, con un total de 19 episodios de fototerapia, la mayoría de los cuales eran mujeres (68,4%) y el fototipo más frecuente fue el II (57,9%) (Tabla VI.2-8). La edad de estos pacientes ($35,9 \pm 16,3$) fue inferior a la del resto ($45,1 \pm 16,1$) ($p=0,03$).

El único tratamiento empleado fue UVBBE; la tasa de respuestas excelentes/buenas alcanzadas fue del 73,7%, muy superior a la obtenida en el resto de patologías (41,4%) (OR: 4,1; IC 95%:1,4-11,6; $p=0,004$). Tras comparar el tipo de respuesta con otras variables (sexo, edad, fototipo, tipo de fototerapia y fototerapia previa) no se hallaron diferencias significativas.

Tabla VI.2-8. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con psoriasis en gotas.

	Psoriasis en gotas n=19 N (%)
Sexo	
- Varón	6 (31,6)
Edad (media \pm DE)	35,9 \pm 16,3
Fototipo	
- II	11 (57,9)
- III	8 (4,1)
Tipos de fototerapia	
- UVBBE	19 (100)
Fototerapia previa	7 (36,8)
Respuesta	
- Buena respuesta	14 (73,7)
- Respuesta parcial	4 (21,1)
- Falta de respuesta	1 (5,3)

DE: desviación estándar.

VI.2.3. *Micosis fungoide*

Se registraron 51 episodios de fototerapia en 31 pacientes con micosis fungoide. Cabe destacar que la edad de estos pacientes ($53,1 \pm 14,9$) fue significativamente superior que la del resto de la población ($44,2 \pm 16,1$) ($p=0,03$). Los pacientes con micosis fungoide habían recibido fototerapia previa más frecuentemente que el resto (43,1% vs 30,6%) (OR 1,8; IC 95% 1,1-3,2; $p=0,04$). El porcentaje de respuestas excelentes y parciales fue similar, alcanzando el 78% de la población (Tabla VI.2-9).

Tabla VI.2-9. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con micosis fungoide, comparados con el resto de la población.

	Micosis fungoide n=51 N (%)
Sexo	
- Varón	24 (47,1)
Edad (media ± DE)	53,1 ±14,9
Fototipo	
- I-II	18 (35,3)
- III	22 (43,1)
- IV	11 (21,6)
Tipos de fototerapia	
- PUVA oral	26 (51)
- UVBBE	25 (49)
Fototerapia previa	22 (43,1)
Respuesta	
- Buena respuesta	20 (39,2)
- Respuesta parcial	20 (39,2)
- Falta de respuesta	11 (21,6)

DE: desviación estándar.

Los resultados obtenidos con cada tipo de fototerapia se analizaron de forma separada (Tabla VI.2-10). La tasa de buenas respuestas fue superior con UVBBE que con PUVA oral (52% vs 26,9%), aunque las diferencias no fueron significativas.

Tabla VI.2-10. Comparación de las respuestas obtenidas con PUVA oral frente a UVBBE en los pacientes con micosis fungoide.

	PUVA oral n=26 N (%)	UVBBE n=25 N (%)	p
Buena respuesta	7 (26,9)	13 (52)	NS
Respuesta parcial	12 (46,2)	8 (32)	NS
Falta de respuesta	7 (26,9)	4 (16)	NS

NS: resultado no significativo, $p > 0,05$

VI.2.4. *Dermatitis atópica*

Se incluyeron 16 pacientes con dermatitis atópica, tres de los cuales recibieron tratamiento en dos ocasiones, lo que supuso un total de 19 episodios de fototerapia (Tabla VI.2-11). Al igual que en los pacientes con psoriasis en gotas, la edad de estos pacientes ($35,7 \pm 20,8$) fue inferior a la del resto ($45,1 \pm 15,9$) ($p=0,01$). La terapia UVBBE fue la más frecuente (84,2%), aunque también se empleó PUVA oral, UVA y PUVA baño manos y pies.

La respuesta excelente fue la más común (47,4%). El 31,6% de los pacientes no obtuvo ninguna respuesta, cifra muy superior al resto de la población (17,3%), si bien, las diferencias no fueron significativas.

Tabla VI.2-11. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con dermatitis atópica.

	Dermatitis atópica n=19 N (%)
Sexo	
- Varón	6 (31,6)
Edad (media ± DE)	35,7 ±20,8
Fototipo	
- I-II	7 (36,8)
- III-IV	12 (63,2)
Tipos de fototerapia	
- UVBBE	16 (84,2)
- UVA	1 (5,3)
- PUVA oral	1 (5,3)
- PUVA baño manos y pies	1 (5,3)
Fototerapia previa	5 (26,3)
Respuesta	
- Buena respuesta	9 (47,4)
- Respuesta parcial	4 (21,1)
- Falta de respuesta	6 (31,6)

DE: desviación estándar.

Con UVBBE se consiguió buena respuesta en el 43,8% de los pacientes, parcial en el 25% y ninguna respuesta en el 31,2%. Los pacientes tratados con UVA y PUVA baño manos y pies presentaron respuesta completa, mientras que el paciente tratado con PUVA oral no respondió al tratamiento.

VI.2.5. *Vitíligo*

Nueve pacientes con vitíligo fueron tratados con fototerapia, de ellos el 55,6% eran mujeres, y la edad media fue 35±19,6 años. El fototipo más frecuente fue el I-II (4 pacientes) seguido del III (3 pacientes). De los 9 pacientes, 7 recibieron UVBBE y 2 PUVA oral. Seis pacientes obtuvieron respuesta parcial y tres pacientes no presentaron ninguna respuesta.

VI.3. Población pediátrica

VI.3.1. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas

De los 648 episodios de fototerapia incluidos, 21 (3,2%) eran pediátricos, en un total de 18 pacientes; de ellos la mayoría eran mujeres (66,7%), la edad media fue 11,4 años y el tratamiento más empleado fue UVBBE (Tabla VI.3-1). Tras comparar con la población adulta, no se encontraron diferencias, excepto en el uso de PUVA oral, que no se empleó en ningún niño.

Tabla VI.3-1. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de la población pediátrica, comparados con la población adulta.

	Población pediátrica n=21 N (%)	Población adulta n= 627 N (%)
Sexo		
- Varón	7 (33,3)	283 (45,1)
Edad (media ± DE)	11,4 ±3,9	49 ± 14,1
Fototipo		
- I-II	8 (38,1)	195 (31,1)
- III-IV	13 (61,9)	432 (68,9)
Tipos de fototerapia		
- UVBBE	18 (85,7)	417 (66,5)
- PUVA baño manos y pies	2 (9,5)	16 (2,6)
- UVA	1 (4,8)	6 (0,9)
- PUVA oral	0	103 (16,4)
- PUVA oral manos y pies	0	85 (13,5)
Fototerapia previa	2 (9,5)	196 (31,2)
Tratamiento sistémico previo	4 (11,9)	228 (36,3)
Tratamiento tópico previo	19 (90,5)	516 (83,1)
Tratamiento sistémico actual	1 (4,8)	64 (10,2)
Tratamiento tópico actual	11 (52,4)	436 (69,5)
Respuesta		
- Buena respuesta	7 (33,3)	261 (41,6)
- Respuesta parcial	11 (52,4)	244 (38,9)
- Falta de respuesta	3 (14,3)	109 (17,3)

NS: resultado no significativo, $p > 0,05$. DE: desviación estándar.

En cuanto al resultado obtenido, la respuesta parcial fue más frecuente que en la población adulta (52,4% vs 38,9%, respectivamente), mientras que la buena respuesta fue menos común (33,3% vs 41,6%, respectivamente), si bien las diferencias no resultaron significativas.

VI.3.2. Principales dermatosis tratadas con fototerapia y fototerapia administrada

VI.3.2.1. Dermatosis tratadas con fototerapia

En los niños la variedad de dermatosis fue menor que en los adultos, siendo la psoriasis en placas (42,9%) la principal entidad, seguida de la dermatitis atópica (19%) y el vitíligo (14,3%) (Tabla VI.3-2). Los diagnósticos de dermatitis atópica y de vitíligo fueron indicaciones de fototerapia más frecuentes en la población pediátrica que en la adulta [19% vs 2,4% y 14,3% vs 1%, respectivamente, ($p < 0,05$)].

Tabla VI.3-2. Diagnósticos de la población pediátrica, comparados con la población adulta.

	Población pediátrica n=21 N (%)	Población adulta n= 627 N (%)	p
Psoriasis en placas	9 (42,9)	376 (60)	NS
Dermatitis atópica	4 (19)	15 (2,4)	0,002
Vitíligo	3 (14,3)	6 (1)	0,002
Psoriasis palmo-plantar	2 (9,5)	84 (13,4)	NS
Psoriasis en gotas	1 (4,8)	18 (2,9)	NS
Hipomelanosis macular progresiva	1 (4,8)	0 (0)	0,03
Enfermedades pruriginosas	1 (4,8)	9 (1,4)	NS

NS, resultado no significativo, $p > 0,05$.

VI.3.2.2. Características de la fototerapia

En la tabla VI.3-3 se describen las características y tipo de fototerapia empleado para cada una de las dermatosis. Las dosis recibidas variaron según el diagnóstico. Entre los pacientes tratados con UVBBE se observó que las mayores dosis se administraron en los pacientes con psoriasis en placas, mientras que los pacientes con hipomelanosis macular progresiva y enfermedades pruriginosas recibieron menores dosis. El número de sesiones medio de todos los pacientes fue de $27,4 \pm 13,4$.

Tabla VI.3-3. Características de la fototerapia en la población pediátrica, según los diagnósticos.

Diagnóstico	Fototerapia	Número episodios n=21	Dosis final J/cm ² (Media ± DE)	Dosis total J/cm ² (Media ± DE)	Número sesiones (Media ± DE)
Psoriasis en placas	UVBBE	9	1,7±0,7	35±22,4	26,4± 11,6
Psoriasis palmo-plantar	PUVA baño manos y pies	2	9,5±0,7	196±165,4	27,5±17,6
Dermatitis atópica	UVBBE	3	1,7±0,4	30,5±11,4	37,3± 12
	UVA	1	10	21,5	15
Vitíligo	UVBBE	3	0,8±0,6	22,3±24,8	28,3±26,1
Psoriasis en gotas	UVBBE	1	1,5	21	25
Hipomelanosis macular progresiva	UVBBE	1	1,3	18	25
Prurito	UVBBE	1	1,1	18,7	29

DE: desviación estándar.

VI.3.3. Resultados obtenidos y efectos adversos

Como se señaló anteriormente, la respuesta más frecuente en la población pediátrica fue la parcial (52,4%), seguida de la buena respuesta (33,3%). Tres pacientes no presentaron ninguna mejoría tras el tratamiento.

De los 21 pacientes pediátricos, tres (14,3%) suspendieron el tratamiento, todos por motivos ajenos al mismo; esta tasa de suspensión fue similar a la encontrada en la población adulta (18,3%) ($p>0,05$).

En cuanto a los efectos secundarios, se describieron sólo en un paciente (4,8%), que presentó eritema, el cual no requirió suspensión del tratamiento. Aunque la tasa de efectos secundarios fue inferior a la de la población adulta (18,8%), no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p>0,05$).

Además de los resultados obtenidos de forma general, se describe a continuación la respuesta alcanzada en cada dermatosis (Tabla VI.3-5).

Psoriasis en placas. Todos los pacientes fueron tratados con UVBBE y el 55,4% obtuvo buena respuesta. Un paciente presentó eritema en las primeras sesiones, que no

precisó la suspensión del tratamiento. Otro paciente suspendió el tratamiento por decisión propia.

Psoriasis palmo-plantar. Los dos pacientes fueron tratados con PUVA baño manos y pies, uno presentó buena respuesta y el otro parcial, ya que abandonó el tratamiento tras varias sesiones, por decisión propia.

Dermatitis atópica. De los 4 pacientes con dermatitis atópica, tres fueron tratados con UVBBE y uno con UVA. El 50% obtuvo buena respuesta. Ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios, ni abandonó el tratamiento.

Vitiligo. Se empleó UVBBE en los 3 pacientes con vitiligo. Dos presentaron respuesta parcial y uno no respondió, ya que abandonó el tratamiento tras las primeras sesiones por decisión propia. Al igual que en la población adulta no se logró ninguna respuesta excelente.

Psoriasis en gotas. Se incluyó únicamente un paciente, que fue tratado con UVBBE, con excelente respuesta.

Hipomelanosis macular progresiva. Sólo se recogió un paciente, que recibió UVBBE, con excelente respuesta.

Prurito. Un paciente de 2 años de edad tratado con UVBBE por prurito asociado a Síndrome de Alagille, respondió parcialmente.

Tabla VI.3-4. Descripción de la respuesta a fototerapia en la población pediátrica.

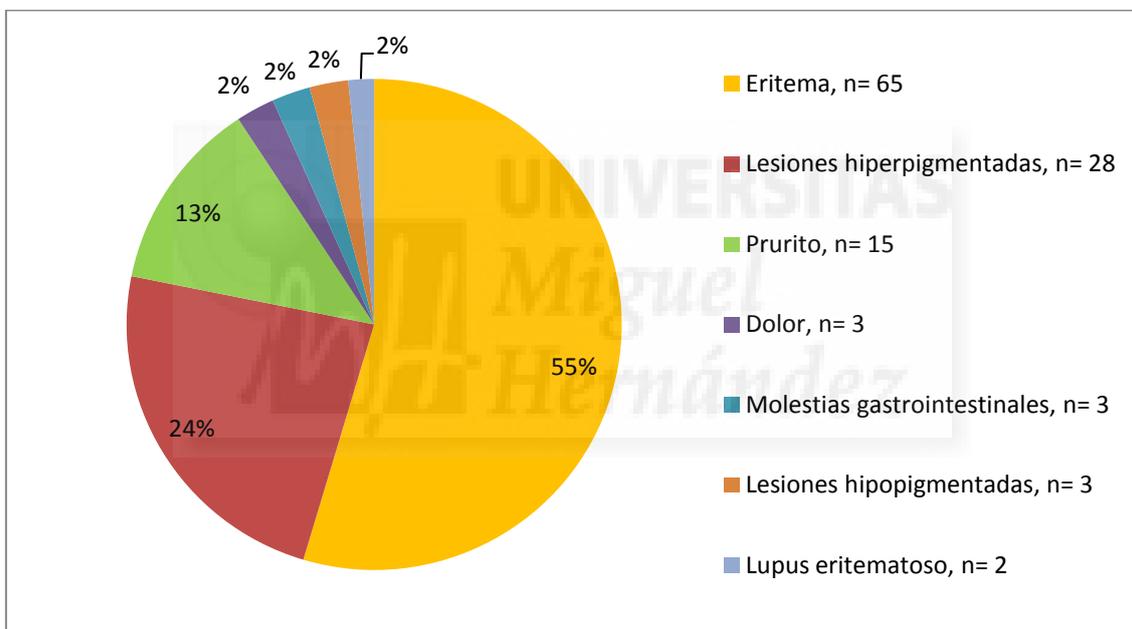
Diagnóstico	Tipo de fototerapia (número pacientes)	Buena respuesta N (%)	Respuesta parcial N (%)	Falta de respuesta N (%)	Suspensión del tratamiento	Efectos secundarios
Psoriasis en placas	UVBBE (n=9)	5 (55,4)	2 (22,2)	2 (22,2)	1 paciente, motivos ajenos al tratamiento	1, eritema
Psoriasis palmo-plantar	PUVA baño (n=2)	1 (50)	1 (50)	0	1 paciente, motivos ajenos al tratamiento	No
Dermatitis atópica	UVBBE (n=3)	1 (33,3)	2 (66,6)	0	No	No
	UVA (n=1)	1 (100)	0	0	No	No
Vitíligo	UVBBE (n=3)	0	2 (66,6)	1 (33,3)	1 paciente, motivos ajenos al tratamiento	No
Psoriasis en gotas	UVBBE (n=1)	1 (100)	0	0	No	No
Hipomelanosis macular progresiva	UVBBE (n=1)	1 (100)	0	0	No	No
Prurito	UVBBE (n=1)	0	1 (100)	0	No	No

VI.4. Efectos adversos de la fototerapia a corto plazo

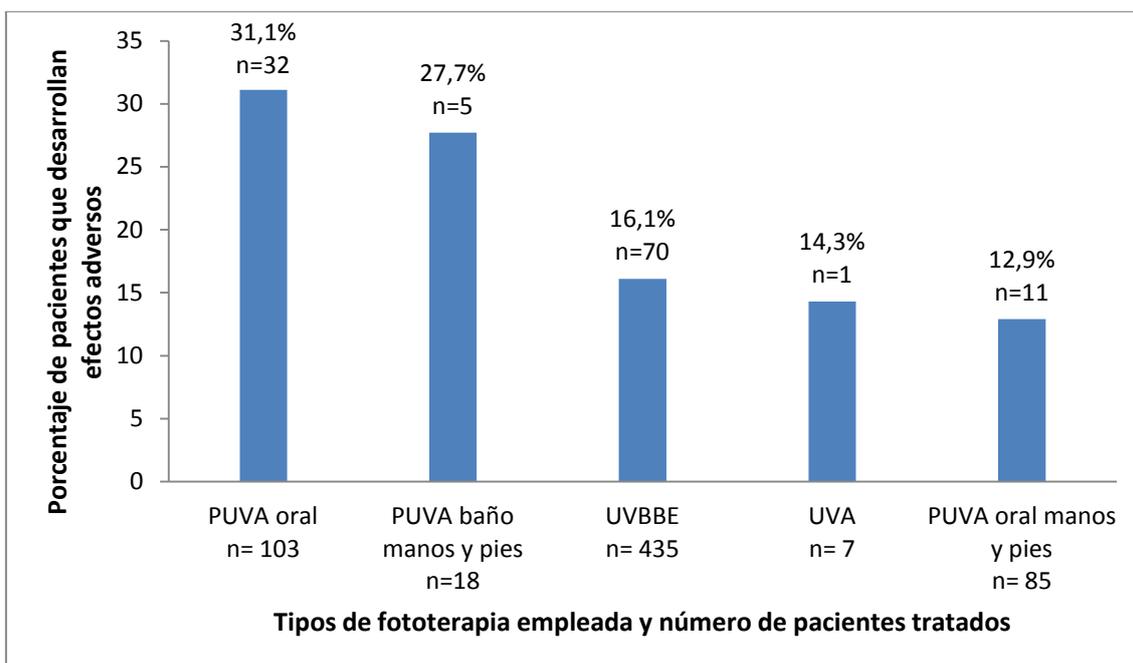
VI.4.1. Efectos adversos

La descripción de los posibles efectos adversos a corto plazo provocados por la fototerapia fue otro de los objetivos del estudio. Entre los 648 episodios terapéuticos incluidos se describieron 119 (18,4%) efectos secundarios en 92 pacientes. El más frecuente fue el eritema (55%), seguido de la aparición de lesiones hiperpigmentadas (24%) y prurito (13%). La aparición de dolor, síntomas gastrointestinales, lesiones hipopigmentadas y desarrollo de lupus eritematoso supusieron el 2% de los efectos adversos (Figura VI.4-1).

Figura VI.4-1. Frecuencia (%) de los diferentes efectos adversos (n=119).



En la figura VI.4-2 aparecen las tasas de efectos secundarios, según el tipo de fototerapia empleada. El tratamiento con PUVA oral presentó la mayor tasa de efectos adversos (31,1%), mientras que PUVA oral manos y pies presentó la más pequeña (12,9%).

Figura VI.4-2. Frecuencia (%) de efectos adversos según el tipo de fototerapia.

VI.4.2. *Pacientes que presentaron efectos adversos*

VI.4.2.1. **Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas**

Entre los pacientes con efectos adversos, la mayoría eran mujeres (56,3%) y la edad media fue de 45,6 años; no hallamos diferencias estadísticamente significativas en estas variables con respecto a la población sin efectos adversos (Tabla VI.4-1).

Los pacientes que recibieron PUVA oral presentaron efectos adversos más frecuentemente; mientras que éstos fueron menos comunes en los tratados con UVBBE. Así mismo, los pacientes que habían recibido fototerapia previa desarrollaron efectos secundarios menos frecuentemente que aquellos que no la habían realizado, diferencia que se mantuvo tras el análisis multivariante (sexo, edad, fototipo, tipo de fototerapia y fototerapia previa) (OR ajustada: 0,55; IC 95%:0,35-0,95, p 0,04).

Tabla VI.4-1. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes que desarrollaron efectos adversos.

	Total n= 648	Efectos adversos		p	OR (IC 95%)
		SÍ n= 119 N (%)	NO n=529 N (%)		
Sexo					
- Varón	290	52 (43,7)	238 (45)	NS	-
Edad (media ±DE)	44,9±16,1	45,6 ±16	44,8 ± 16.2	NS	-
Fototipo					
- Fototipo I-II	203	40 (33,6)	163 (30,8)	NS	-
- Fototipo III	367	61 (51,3)	306 (57,8)	NS	-
- Fototipo IV	78	18 (15,1)	60 (11,3)	NS	-
Tipo de fototerapia					
- UVBBE	435	70 (58,8)	365 (69)	0,03	0,6 (0,4-0,9)
- PUVA oral	103	32 (26,9)	71 (13,4)	<0,001	2,4 (1,5-3,8)
- PUVA oral manos y pies	85	11 (9,2)	74 (14)	NS	-
- PUVA baño manos y pies	18	5 (4,2)	13 (2,5)	NS	-
- UVA	7	1 (0,8)	6 (1,1)	NS	-
Fototerapia previa	198	26 (22,7)	171 (32,3)	0,04	0,6 (0,4-0,9)

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. NS: resultado no significativo, $p>0,05$. DE: desviación estándar.

VI.4.2.2. Principales diagnósticos

Tras analizar las dermatosis de los pacientes que desarrollaron efectos secundarios, la más frecuente fue psoriasis en placas (54,6%), seguida de micosis fungoide (16,8%) (Tabla VI.4-2). No se describió ningún efecto secundario en los pacientes con enfermedades pruriginosas, dermatitis crónica superficial, liquen escleroso y atrófico, papulosis linfomatoide ni hipomelanosis macular progresiva.

Los diagnósticos de micosis fungoide y mastocitosis se asociaron positivamente con el desarrollo de efectos adversos. Esta asociación se mantuvo tras el análisis multivariante (edad, sexo, fototipo, tipo de fototerapia, fototerapia previa y diagnóstico) (OR ajustada micosis fungoide 3,1; IC 95% 1,6-5,8; $p< 0,001$) (OR ajustada mastocitosis 5,4; IC 95% 1,1-25,4; $p=0,03$).

Tabla VI.4-2. Principales dermatosis de los pacientes que desarrollaron efectos adversos.

	Total n= 648	Efectos adversos		p	OR (IC 95%)
		SÍ n= 119 N (%)	NO n=529 N (%)		
Psoriasis en placas	385	65 (54,6)	320 (60,5)	NS	-
Psoriasis palmo-plantar	86	11(9,2)	75 (14,2)	NS	-
Micosis fungoide	51	20(16,8)	31 (5,9)	<0,001	3,2 (1,7-5,9)
Psoriasis en gotas	19	2(1,7)	17 (3,2)	NS	-
Dermatitis atópica	19	5(4,2)	14 (2,6)	NS	-
Eccema de manos	13	2(1,7)	11 (2,1)	NS	-
Pitiriasis liquenoide crónica	12	3(2,5)	9 (1,7)	NS	-
Vitíligo	9	2(1,7)	7 (1,3)	NS	-
Mastocitosis	7	4(3,4)	3 (0,6)	0,02	6,1 (1,3-27,6)

*Se incluyen únicamente aquellos diagnósticos en los que existe más de un paciente que desarrolló efectos secundarios. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. NS: resultado no significativo, $p>0,05$.

VI.4.3. Descripción de los diferentes efectos adversos

Las características más importantes de los principales efectos adversos recogidos en nuestra población se detallan a continuación. Así mismo, se compara cada uno de ellos con la población que no presenta efectos secundarios.

VI.4.3.1. Eritema

El eritema apareció en sesenta y cinco episodios de fototerapia, siendo el efecto secundario más frecuente en nuestra población (44,1%). El porcentaje de varones fue inferior al de la población que no presentó eritema (38,5% vs 45,3%, $p>0,05$), mientras que la edad media fue similar (47,1 vs 44,7) (Tabla VI.4-3). El fototipo II se asoció con la aparición de eritema (41,5% vs 29,7%, $p=0,05$). Trece pacientes (20%) presentaron eritema grave con formación de ampollas, en 5 de ellos se identificó un fármaco fototóxico como responsable del episodio.

Los pacientes tratados con PUVA oral desarrollaron eritema más frecuentemente que el resto (39,4% vs 15,1%, $p=0,005$). Mientras que el uso de UVBBE se consideró un factor protector para la aparición de este efecto adverso (55,1% vs 68%, $p=0,02$). Por otro lado, el eritema se asoció positivamente con el diagnóstico de micosis fungoide (30,7% vs 7,4%, $p<0,001$). Tras ajustar por sexo, edad, fototipo, tipo de fototerapia y diagnóstico, únicamente el fototipo II y el diagnóstico de micosis fungoide se asociaron

con el desarrollo de eritema [(OR ajustada fototipo II 1,8; IC 95%: 1-3,2, p=0,05) (OR ajustada micosis fungoide 3,7; IC 95% 1,4-9,9, p=0,01), respectivamente].

Tabla VI.4-3. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes que presentaron eritema.

	Eritema		p	OR (IC 95%)
	SÍ n=65 N (%)	NO n=583 N (%)		
Sexo				
- Varón	25 (38,5)	278 (45,3)	NS	-
Edad (media ±DE)	47,1±15,4	44,7 ±16,1	NS	-
Fototipo				
- Fototipo II	27 (41,5)	173 (29,7)	0,05	1,7 (1-2,8)
- Fototipo III	25 (48,1)	342 (57,4)	NS	-
- Fototipo IV	13 (11,5)	72 (12,1)	NS	-
Tipo de fototerapia				
- UVBBE	36 (55,4)	399 (68,4)	0,03	0,5 (0,3-0,9)
- PUVA oral	19 (29,2)	84 (14,4)	0,005	2,4 (1,4-4,4)
- PUVA oral manos y pies	6 (9,2)	80 (13,4)	NS	-
- PUVA baño manos y pies	4 (6,1)	14 (2,3)	NS	-
Fototerapia previa	14 (21,5)	188 (31,5)	NS	-
Diagnósticos				
- Psoriasis en placas	32 (49,2)	355 (59,6)	NS	-
- Psoriasis palmo-plantar	7 (10,7)	79 (13,3)	NS	-
- Micosis fungoide	20 (30,7)	31 (7,4)	<0,001	4,1 (2,1-10)
- Mastocitosis	2 (3,1)	5 (0,8)	NS	-
- Dermatitis atópica	2 (3,1)	18 (3)	NS	-
- Eccema de manos	2 (3,1)	12 (2)	NS	-
- Pitiriasis liquenoide crónica	3 (4,6)	11 (1,8)	NS	-
- Granuloma anular	1 (1,5)	7 (1,2)	NS	-
- Liquen plano	1 (1,5)	3 (0,5)	NS	-
- Morfea	1 (1,5)	1 (0,2)	NS	-

Se incluyen sólo aquellos diagnósticos en los que se describió eritema. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. NS: resultado no significativo, p>0,05. DE: desviación estándar.

VI.4.3.2. Lesiones hiperpigmentadas

La aparición de lesiones hiperpigmentadas se describió en 28 episodios. El porcentaje de varones y la edad media fue similar al resto de la población (Tabla VI.4-4). Respecto a los fototipos, este efecto secundario fue más frecuente en el fototipo III y menos en el fototipo II (p<0,05).

La dermatosis más frecuente fue psoriasis en placas (71,4%), seguida de micosis fungoide (10,7%) y mastocitosis (7,1%). Este último diagnóstico se asoció positivamente con el desarrollo de este efecto secundario ($p < 0,05$).

Tras el análisis multivariante (sexo, edad, fototipo, tipo de fototerapia y diagnóstico) persistió la asociación de lesiones hiperpigmentadas con el diagnóstico de mastocitosis (OR ajustada 0,2; IC 95% 0,07-0,8; $p=0,01$), mientras que fue menos frecuente en pacientes con fototipo II (OR ajustada 0,2; IC 95% 0,07-0,8; $p=0,02$).

Tabla VI.4-4. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes que presentaron lesiones hiperpigmentadas.

	Lesiones hiperpigmentadas		p	OR (IC 95%)
	SÍ n=28 N (%)	NO n=620 N (%)		
Sexo				
- Varón	13 (46,4)	277 (44,7)	NS	-
Edad (media ±DE)	44,3±17	44,9±16,1	NS	-
Fototipo				
- Fototipo II	3 (10,7)	200 (32,3)	0,02	0,2 (0,07-0,8)
- Fototipo III	21 (75)	346 (55,8)	0,04	2,4 (1,1-5,6)
- Fototipo IV	4 (14,3)	74 (11,9)	NS	-
Tipo de fototerapia				
- UVBBE	22 (78,6)	413 (66,6)	NS	-
- PUVA oral	5 (17,9)	98 (15,8)	NS	-
- PUVA baño manos y pies	1 (3,6)	17 (2,7)	NS	-
Fototerapia previa	8 (28,6)	190 (30,6)	NS	-
Diagnósticos				
- Psoriasis en placas	20 (71,4)	365 (58,9)	NS	-
- Psoriasis palmo-plantar	1 (3,6)	85 (13,7)	NS	-
- Micosis fungoide	3 (10,7)	48 (7,7)	NS	-
- Psoriasis en gotas	1 (3,6)	18 (2,9)	NS	-
- Dermatitis atópica	1 (3,6)	18 (2,9)	NS	-
- Mastocitosis	2 (7,1)	5 (0,8)	0,03	9,4 (1,7-57,1)

Se incluyen sólo aquellos diagnósticos en los que se describieron lesiones hiperpigmentadas. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. NS, resultado no significativo, $p > 0,05$. DE: desviación estándar.

VI.4.3.3. Otros efectos secundarios

Prurito. Fue el tercer efecto secundario más frecuente, afectando a 15 pacientes (13% del total de efectos adversos). No se observó ninguna asociación con el sexo, edad, fototipo o tipo de fototerapia. En cuanto a los diagnósticos, fue más común en la psoriasis en placas (8 pacientes), micosis fungoide (2 pacientes) y dermatitis atópica (2

pacientes). Se observó una tendencia a que los pacientes con dermatitis atópica desarrollaran prurito de forma más frecuente que el resto (13,3% vs 2,7%), aunque las diferencias no fueron significativas (OR 5,5; IC 95%: 0,9-26,6, $p=0,07$).

Lesiones hipopigmentadas. Se describieron en 3 pacientes (2,5% del total de efecto secundarios). El desarrollo de estas lesiones fue más común en pacientes con fototipo IV (66,7% vs 11,8%) (OR 14,9; IC 95% 1,3-167,1, $p=0,04$), así como en los tratados con PUVA oral (100% vs 15,5%) (OR 2,9; IC 95% 1,2-5,8, $p<0,01$) y con diagnóstico de vitíligo (66,7% vs 1,1%) (OR 182,3; IC 95% 14,7-2250,5, $p<0,001$). Tras el análisis multivariante (sexo, edad, fototipo, tipo de fototerapia y diagnóstico) no se hallaron diferencias significativas.

Molestias gastrointestinales. Se presentaron en tres pacientes, cuya edad fue significativamente menor que la del resto de pacientes ($26,7\pm 6,7$ vs $45\pm 16,1$ años) (OR 1,2; IC 95% 1,1-2, $p=0,05$). Además, este efecto secundario fue más frecuente en pacientes tratados con PUVA oral manos y pies (66,7% vs 12,9%) (OR 13,5; IC 95%:1,2-151, $p=0,04$). No se hallaron diferencias significativas tras el análisis multivariante (sexo, edad, fototipo, tipo de fototerapia y diagnóstico).

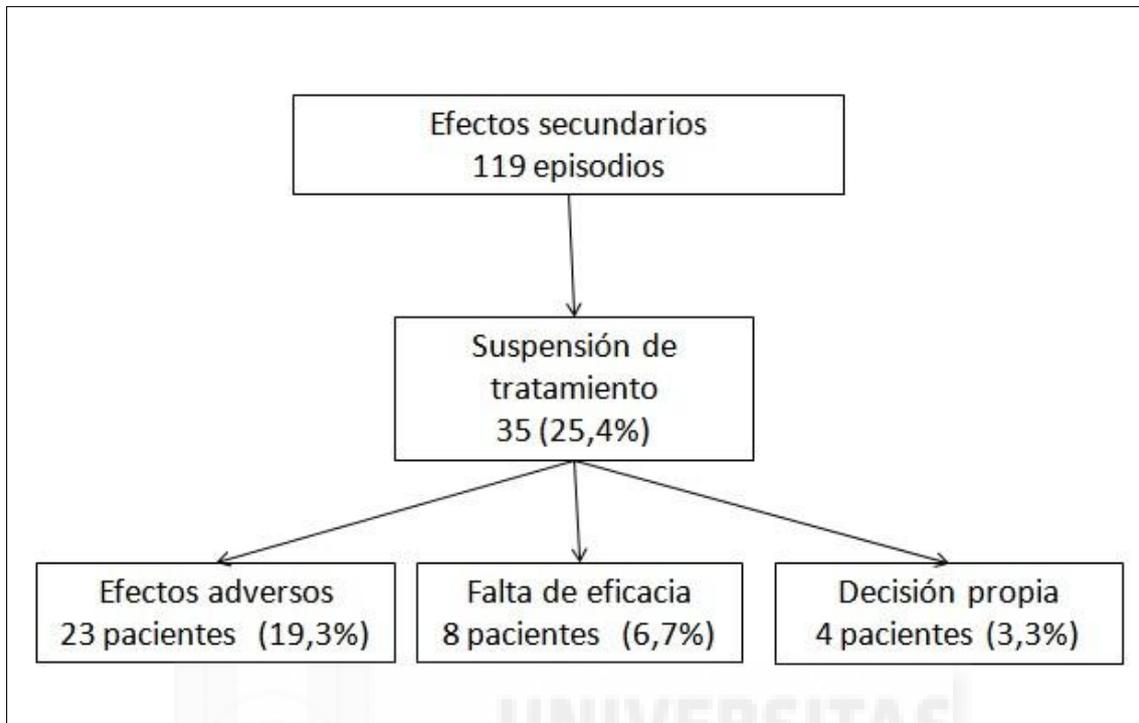
Dolor. Se identificó en tres pacientes, aunque no se encontró asociación con el sexo, la edad, el fototipo, la fototerapia previa, el tipo de fototerapia realizada o el diagnóstico.

Lupus eritematoso. Dos pacientes desarrollaron lupus eritematoso confirmado con biopsia. Los dos habían recibido UVBBE y presentaban psoriasis en placas. No se asoció este efecto secundario con ninguna de las variables estudiadas.

VI.4.3.4. Suspensión del tratamiento por efectos secundarios

Entre los pacientes con efectos secundarios se analizaron los diferentes motivos de suspensión del tratamiento para valorar si éste se debía al propio efecto secundario o a otras razones. De los 119 episodios que presentaron efectos secundarios, 35 suspendieron el tratamiento (29,4%), siendo la causa más frecuente por efectos adversos (Figura VI.4-3).

Figura VI.4-3. Motivos de suspensión del tratamiento en los pacientes que presentaron efectos secundarios.



La causa de suspensión por efectos secundarios más frecuente fue eritema (27,7%), seguida de lupus eritematoso (8,6%) y molestias gastrointestinales (8,6%) (Tabla VI.4-6). Tanto el eritema como el desarrollo de lupus eritematoso se asociaron positivamente con la suspensión del tratamiento por efectos adversos. Así mismo, en los casos de eritema que suspendían el tratamiento se observó una asociación con la micosis fungoide (64,3% vs 27,5%, OR:4,7; IC 95%: 1,3-16,6, $p=0,02$), sin hallar ninguna relación con el fototipo, el tipo de fototerapia administrada ni otros diagnósticos.

Tabla VI.4-5. Suspensión del tratamiento según los efectos adversos.

	Total efectos adversos n=119	Suspensión del tratamiento por efectos adversos		p	OR (IC 95%)
		SÍ n= 23 N (%)	NO n= 96 N (%)		
Eritema	65	18 (27,6)	42 (72,4)	0,01	10,8 (2,1-35,3)
Lesiones hiperpigmentadas	28	0	28 (29,2)	NS	-
Prurito	15	0	15 (15,6)	NS	-
Dolor	3	1 (4,3)	2 (2,1)	NS	-
Lesiones hipopigmentadas	3	0	3 (3,1)	NS	-
Molestias gastrointestinales	3	2 (8,6)	1 (1,1)	NS	-
Lupus eritematoso	2	2 (8,6)	0	0,04	1,1 (1-1,2)

NS, resultado no significativo, $p > 0,05$.



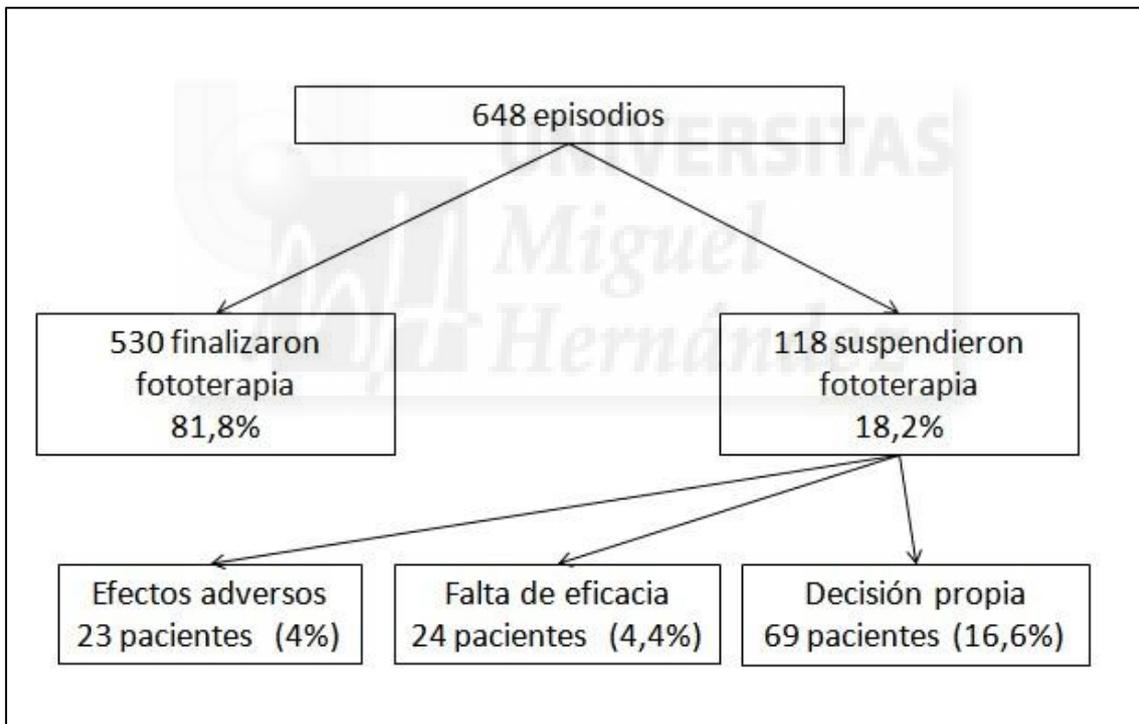
VI.5. Motivos de suspensión de la fototerapia

Se identificaron tres posibles motivos de suspensión de la fototerapia: a) efectos adversos del propio tratamiento, b) falta de eficacia del mismo o c) motivos ajenos a la fototerapia, es decir por decisión del paciente. Tras analizar la suspensión de forma general, se realiza una descripción de cada una de las causas por separado.

VI.5.1. Suspensión del tratamiento de forma general

De los 648 ciclos de tratamiento iniciados, 530 lo finalizaron y 118 lo suspendieron (Figura VI.5-1). La causa más frecuente fue por decisión propia (10,6%), seguida de falta de eficacia (4,4%) y en último lugar debido a efectos adversos (4%).

Figura VI.5-1. Descripción de los pacientes que iniciaron y suspendieron el tratamiento.



De los 118 episodios que suspendieron la fototerapia (correspondientes a 118 pacientes), el 50,8% fueron varones y el fototipo más frecuente fue el III. Tras comparar con la población que no suspendió el tratamiento, no hallamos diferencias significativas entre ambos grupos en las principales características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas (Tabla VI.5-1).

Tabla VI.5-1. Descripción epidemiológica, clínica y terapéutica de los pacientes que suspendieron el tratamiento.

	Total n=648	Suspensión del tratamiento		p
		SÍ n=118 N (%)	NO n=530 N (%)	
Sexo				
- Varón	290	60 (50,8)	230 (43,4)	NS
Edad (media ± DE)	44,9 ±16,1	44,2±15,8	45,1±16,1	NS
Fototipo				
- I-II	203	35 (29,7)	178 (31,7)	NS
- III	367	67 (56,8)	300 (56,6)	NS
- IV	78	16 (13,6)	62 (11,7)	NS
Tipos de fototerapia				
- UVA	7	1 (0,8)	6 (1,1)	NS
- PUVA oral	103	21 (17,8)	82 (15,5)	NS
- UVBBE	435	77 (65,3)	358(67,5)	NS
- PUVA baño	18	4 (3,4)	14(2,6)	NS
- PUVA oral manos y pies	85	15 (12,7)	70(13,2)	NS

NS, resultado no significativo, $p>0,05$. DE: desviación estándar.

Tras analizar la suspensión de la fototerapia según las dermatosis tratadas (Tabla VI.5-2), se observó una asociación significativa entre el diagnóstico de pitiriasis liquenoide crónica y la suspensión del tratamiento de forma general (OR 3,3; IC 95% 1,1-10,6).

Tabla VI.5-2. Descripción de la suspensión del tratamiento según los diagnósticos clínicos.

Diagnósticos clínicos	Total n=648	Suspensión del tratamiento		p
		SÍ n=118 N (%)	NO n=530 N (%)	
Psoriasis en placas	385	73(61,9)	312(58,9)	NS
Psoriasis palmo-plantar	86	14(11,9)	72(13,6)	NS
Psoriasis en gotas	19	11(9,3)	16(3)	NS
Micosis fungoide	51	3(2,5)	40(9,5)	NS
Pitiriasis liquenoide crónica	12	4(3,4)	7(1,3)	0,05
Dermatitis atópica	19	3(2,5)	15(2,8)	NS
Dermatitis crónica superficial	3	5(4,2)	2(0,4)	NS

*Se recogen en la tabla únicamente aquellos diagnósticos en los que existe más de un paciente que suspendió el tratamiento por cualquier motivo. NS, resultado no significativo, $p>0,05$.

VI.5.2. *Suspensión por efectos adversos*

Un total de 23 pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos, lo que supone el 19,5% del total de suspensiones. Los efectos secundarios que provocaron la suspensión fueron: eritema (18 pacientes), molestias gastrointestinales (2 pacientes), lupus eritematoso (2 pacientes) y dolor (un paciente).

La distribución por sexo y edad de estos pacientes fue similar al resto de la población, aunque los fototipos I-II fueron más frecuentes (47,8% vs 30,7%, $p>0,05$). El tratamiento con PUVA oral se asoció con la suspensión por efectos adversos (34,8% vs 15,2%), mientras que ésta fue menos frecuente en los pacientes tratados con UVBBE (39,1% vs 68,2%) (Tabla VI.5-3).

Tabla VI.5-3. Descripción epidemiológica, clínica y terapéutica de los pacientes que suspendieron el tratamiento por efectos secundarios.

	Suspensión por efectos adversos		p	OR (IC 95%)
	SÍ n=23 N (%)	NO n=625 N (%)		
Sexo				
- Varón	10 (43,5)	280 (44,8)	NS	-
Edad (media ± DE)	49,4±15,7	44,7 ±16,1	NS	-
Fototipo				
- I-II	11 (47,8)	192 (30,7)	NS	-
- III	9 (39,1)	358 (57,3)	NS	-
- IV	3 (13)	75 (12)	NS	-
Tipos de fototerapia				
- UVBBE	9 (39,1)	426(68,2)	0,004	0,3 (0,01-0,7)
- PUVA oral	8 (34,8)	95 (15,2)	0,02	2,9 (1,2-7,2)
- PUVA oral manos y pies	4 (17,4)	81(13)	NS	-
- PUVA baño manos y pies	2 (8,7)	16(2,6)	NS	-
Fototerapia previa	7 (30,4)	191(30,6)	NS	-

OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. NS, resultado no significativo, $p>0,05$. DE: desviación estándar.

Los pacientes con micosis fungoide suspendieron el tratamiento por efectos adversos de forma más frecuente que el resto (39,1% vs 6,7%); por el contrario, en la psoriasis en placas la suspensión por este motivo fue muy poco frecuente (26,1% vs 60,6%) (Tabla VI.5-4).

Tabla VI.5-4. Descripción de la suspensión por efectos adversos según diagnóstico clínico.

Diagnósticos clínicos	Suspensión por efectos adversos		p	OR (IC 95%)
	SÍ n=23 N (%)	NO n=625 N (%)		
Psoriasis en placas	6 (26,1)	379 (60,6)	0,001	0,2 (0,1-0,6)
Psoriasis palmo-plantar	3 (13)	83 (13,3)	NS	-
Micosis fungoide	9 (39,1)	42 (6,7)	0,001	8,9 (3,6-21,8)
Pitiriasis liquenoide crónica	2 (8,7)	10 (1,6)	NS	-
Ecceema manos	2 (8,7)	11 (1,8)	NS	-

*Se recogen en la tabla únicamente aquellos diagnósticos en los que existe más de un paciente que suspendió el tratamiento por efectos secundarios. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. NS, resultado no significativo, $p > 0,05$.

VI.5.3. Suspensión por falta de eficacia

De los 118 pacientes que interrumpieron el tratamiento, 24 lo hicieron por falta de eficacia, lo que supone el 20,3% del total de suspensiones. Tras analizar las principales características de este grupo de pacientes (Tabla VI.5-5) únicamente se observó que los pacientes con dermatitis atópica suspendían el tratamiento por falta de eficacia más frecuentemente que el resto de dermatosis (11,5% vs 2,6%).

Tabla VI.5-5. Descripción epidemiológica, clínica y terapéutica de los pacientes que suspendieron el tratamiento por falta de eficacia.

	Suspensión por falta de eficacia		p	OR (IC 95%)
	SÍ n=26 N (%)	NO n=622 N (%)		
Sexo				
- Varón	14 (53,8)	276 (44,4)	NS	-
Edad (media \pm DE)	42,8 \pm 14,8	45 \pm 16,1	NS	-
Fototipo				
- I-II	6 (23,1)	197 (31,7)	NS	-
- III	18 (69,2)	349 (56,1)	NS	-
- IV	2 (7,7)	76 (12,2)	NS	-
Tipos de fototerapia				
- UVBBE	17 (65,4)	418 (67,2)	NS	-
- PUVA oral	6 (23,1)	97 (15,6)	NS	-
- PUVA oral manos y pies	3 (11,5)	82 (13,2)	NS	-
Fototerapia previa	8 (30,8)	190 (30,5)	NS	-
Diagnóstico clínico*				
- Psoriasis en placas	17(65,4)	358(59,2)	NS	-
- Psoriasis palmo-plantar	4(15,4)	82(13,2)	NS	-
- Dermatitis atópica	3(11,5)	16(2,6)	0,04	4,9 (1,3-18,1)

*Se recogen en la tabla únicamente aquellos diagnósticos en los que existe más de un paciente que suspendió el tratamiento por falta de eficacia. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. NS resultado no significativo, $p > 0,05$. DE: desviación estándar.

VI.5.4. *Suspensión por decisión propia*

Sesenta y nueve pacientes (58,4% del total) interrumpieron el tratamiento por decisión propia, por motivos ajenos al tratamiento. La distribución de sexo, edad y fototipo fue similar a la población general (Tabla VI.5-6). Aunque los resultados no fueron significativos, fue más frecuente la suspensión por este motivo en pacientes tratados con UVBBE (73,9% vs 66,3%) y menos frecuente con PUVA oral (10,1% vs 16,6%).

Tabla VI.5-6. Descripción epidemiológica, clínica y terapéutica de los pacientes que suspendieron el tratamiento por decisión propia.

	Suspensión por decisión del paciente		p
	SÍ n=69 N (%)	NO n=579 n (%)	
Sexo			
- Varón	36 (52,2)	254 (43,9)	NS
Edad (media ± DE)	43,1(16,1)	45,1(16,1)	NS
Fototipo			
- I-II	18 (26,1)	185 (31,9)	NS
- III	40 (58)	327 (56,5)	NS
- IV	11 (15,9)	67 (11,6)	NS
Tipos de fototerapia			
- UVBBE	51 (73,9)	384 (66,3)	NS
- PUVA oral	7 (10,1)	96 (16,6)	NS
- PUVA oral manos y pies	8 (11,6)	77 (13,3)	NS
- PUVA baño manos y pies	2 (2,9)	16 (2,8)	NS
- UVA	1 (1,4)	6 (1)	NS
Fototerapia previa	19 (27,5)	179 (30,9)	NS

NS, resultado no significativo, $p > 0,05$. DE: desviación estándar.

Tras analizar según el diagnóstico (Tabla VI.5-7), los pacientes con psoriasis en placas suspendían más el tratamiento por decisión propia que el resto (72,5% vs 57,9%); mientras que aquellos con micosis fungoide se asociaron con una menor suspensión por este motivo (1,4% vs 8,6%).

Tabla VI.5-7. Descripción de la suspensión del tratamiento por decisión propia según los diagnósticos clínicos.

Diagnósticos clínicos	Suspensión por decisión del paciente		p	OR (IC 95%)
	SÍ n=69 N (%)	NO n=530 N (%)		
Psoriasis en placas	50 (72,5)	335 (57,9)	0,02	1,9 (1,1-3,3)
Psoriasis palmo-plantar	7 (10,1)	79 (13,6)	NS	-
Psoriasis en gotas	3 (4,3)	16 (2,8)	NS	-
Micosis fungoide	1 (1,4)	50 (8,6)	0,04	0,1 (0,02-0,9)
Pitiriasis liquenoide crónica	2 (2,9)	10 (1,7)	NS	-
Dermatitis atópica	1 (1,4)	18 (3,1)	NS	-
Dermatitis crónica superficial	1 (1,4)	2 (0,3)	NS	-
Eccema manos	1 (1,4)	12 (2,1)	NS	-
Vitíligo	1 (1,4)	18 (3,1)	NS	-
Mastocitosis	1 (1,4)	18 (3,1)	NS	-
Urticaria solar	1 (1,4)	5 (0,9)	NS	-

*Se recogen en la tabla únicamente aquellos diagnósticos en los que existe algún paciente que suspendió el tratamiento por su propia decisión. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. NS, resultado no significativo, $p > 0,05$.



VI.6. Hábitos de exposición solar y posibles efectos carcinogénicos de la fototerapia

El último de los objetivos de nuestro trabajo fue analizar los posibles efectos carcinogénicos de la fototerapia, para lo que tuvimos en cuenta a los pacientes que habían realizado al menos un tratamiento de fototerapia, entre enero de 2006 y diciembre de 2008. Se realizó un estudio prospectivo, en el que se recogieron nuevas variables no incluidas en la base de datos, referentes a la posible fotocarcinogénesis, así como a los hábitos de protección solar, que también incluimos en nuestros objetivos (Anexo 4).

VI.6.1. Descripción de la población incluida en el estudio

Entre enero de 2006 y diciembre de 2008 324 pacientes recibieron fototerapia, aunque de ellos únicamente 154 decidieron participar en el estudio.

Se realizó una descripción de las principales características de la población del subestudio de fotocarcinogénesis, incluyendo datos epidemiológicos, comorbilidades asociadas y tratamientos recibidos que pudieran influir en el desarrollo de lesiones fotocarcinogénicas (Anexo 3). Así mismo se describieron las principales características del tipo de fototerapia que habían recibido (dosis administrada y número de sesiones).

VI.6.1.1. Características epidemiológicas

Se incluyeron 154 pacientes, el 58,4% eran mujeres, el fototipo predominante fue el fototipo III (68,8%) y sólo se registraron 8 niños. El 32,5% de la población era o había sido fumadora, el 26% padecía alguna comorbilidad, y el 22,1% recibía tratamiento inmunosupresor (Tabla VI.6-1). El tiempo medio de seguimiento de cada paciente fue de 4,1 años.

Tabla VI.6-1. Características epidemiológicas y clínicas de la población del estudio.

Características epidemiológicas y clínicas	Pacientes n=154 N (%)
Sexo	
- varón	64 (41,6)
- mujer	90 (58,4)
Edad (media \pm DE)	45,7 \pm 16,7
Pacientes <18 años	8 (5,2%)
Fototipo	
- Fototipo I- II	40 (26)
- Fototipo III	106 (68,8)
- Fototipo IV	8 (5,2)
Tiempo transcurrido desde la fototerapia	
- 6 años (año 2006)	53 (34,4)
- 5 años (año 2007)	59 (38,3)
- 4 años (año 2008)	42 (27,3)
Tipo de fototerapia	
- UVBBE	104 (67,5)
- PUVA oral	31 (20,1)
- PUVA oral manos y pies	23 (14,9)
- UVA	5 (3,2)
Fumador	50 (32,5)
Comorbilidad	40 (26)
Tratamiento inmunosupresor	34 (22,1)

DE: desviación estándar.

Entre las comorbilidades descritas, las más frecuentes fueron la hipertensión arterial (9,7%) y la diabetes mellitus (5,2%); además, siete pacientes (4,5%) presentaban o habían presentado alguna neoplasia (Tabla VI.6-2).

Tabla VI.6-2. Descripción de las comorbilidades en la población estudiada.

Comorbilidades	Pacientes n=154 N (%)
Hipertensión arterial	15 (9,7)
Diabetes mellitus	8 (5,2)
Artritis psoriásica	4 (2,6)
Hipotiroidismo	3 (1,95)
VHC	3 (1,95)
Enfermedad de Crohn	2 (1,3)
Obesidad	1 (0,65)
Enfermedad Still	1 (0,65)
VIH	1 (0,65)
Hipertiroidismo	1 (0,65)
Pancreatitis crónica	1 (0,65)
Miastenia gravis	1 (0,65)
Trasplante riñón	1 (0,65)
Neoplasias	
- Meningioma	1 (0,65)
- Neoplasia riñón	1 (0,65)
- Neoplasia próstata	3 (1,95)
- Neoplasia tiroides	1 (0,65)
-Neoplasia endometrio	1 (0,65)

VHC: virus hepatitis C; VIH: virus inmunodeficiencia humana

Entre los 34 pacientes que recibían o habían recibido en los 5 años previos tratamiento inmunosupresor el más frecuente fue la ciclosporina (9%), seguida de metotrexato (7,1%). Los tratamientos biológicos se registraron en 11 pacientes (7,1%) (Tabla VI.6-3).

Tabla VI.6-3. Descripción de los tratamientos inmunosupresores en la población estudiada.

Tratamiento inmunosupresor	Pacientes n=154 N (%)
Ciclosporina	14 (9)
Metotrexato	11 (7,1)
Acitretino	7 (4,5)
Etanercept	5 (3,2)
Efalizumab	4 (2,6)
Glucocorticoides orales	4 (2,6)
Quimioterapia	3 (1,9)
Adalimumab	2 (1,3)
Infliximab	2 (1,3)
Azatioprina	1 (0,6)
Radioterapia	1 (0,6)

VI.6.1.2. Características del tratamiento con fototerapia

Entre los tratamientos con fototerapia recibidos se incluyeron UVBBE, PUVA oral, UVA y PUVA oral manos y pies. Ningún paciente había sido tratado con PUVA baño manos y pies, ya que se comenzó a utilizar en 2010. La terapia más empleada fue UVBBE (67,5%), seguida de PUVA oral (20,1%). Respecto a la dosis administrada, los pacientes con UVBBE recibieron menor dosis de radiación que los pacientes tratados con UVA. Las dosis de UVA alcanzadas con PUVA oral, PUVA oral manos y pies y UVA fueron muy similares. En cuanto al número de sesiones, la media fue equiparable en todos los tipos de fototerapia ($p > 0,05$) (Tabla VI.6-4).

Tabla VI.6-4. Características de la fototerapia administrada a los pacientes incluidos en el estudio.

Tipo de fototerapia	Pacientes n=154 N(%)	Dosis total J/cm ² Media \pm DE	Nº sesiones Media \pm DE
UVBBE	104 (67,5)	45,7 \pm 41,8	31,4 \pm 17,2
PUVA oral	31 (20,1)	144,6 \pm 88,5	28,2 \pm 14,1
PUVA oral manos y pies	23 (14,9)	178,9 \pm 78,3	28,4 \pm 10,1
UVA	5 (3,2)	139,4 \pm 103	26,8 \pm 14,4

DE: desviación estándar

VI.6.2. *Hábitos de exposición solar*

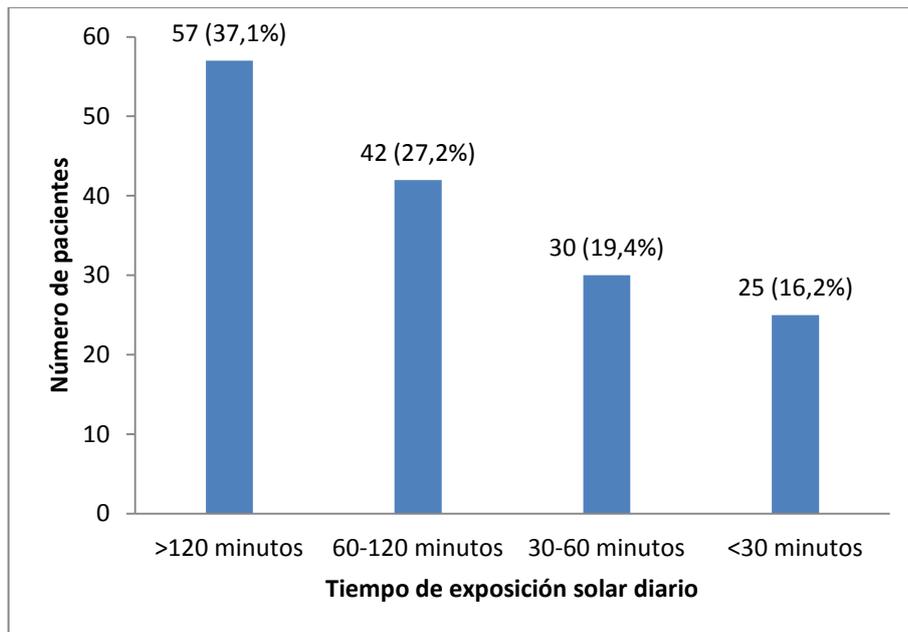
Uno de los objetivos secundarios del estudio fue la descripción de los hábitos de exposición solar en la población que había recibido fototerapia. El primer factor que se estudió fue la presencia o no de exposición solar incrementada, definida por las variables recogidas en la tabla VI.6-5 (ver Anexo 3). De los 154 pacientes entrevistados, 105 (68,2%) tenían una exposición solar incrementada. El factor más frecuente relacionado con el incremento de exposición solar fue la jubilación (31,8%) y en segundo lugar los hobbies al aire libre (30,5%).

Tabla VI.6-5. Variables que determinan una exposición solar incrementada.

Variables de exposición solar incrementada	Pacientes n=154 N(%)
- Jubilación	49 (31,8)
- Hobbies al aire libre	47 (30,5)
- Vivir en el campo	18 (11,7)
- Trabajo al aire libre	14 (9,1)
- Vivir en la playa	13 (8,4)

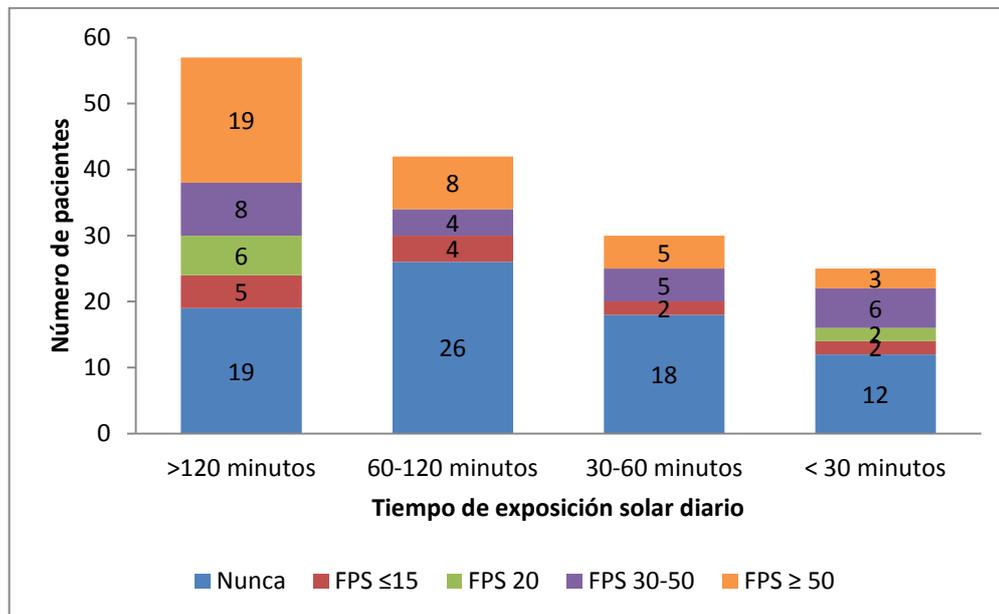
Tras analizar las características epidemiológicas sexo, edad o fototipo, se observó que la edad de los pacientes con exposición solar incrementada fue significativamente superior a la de la población general ($49,6 \pm 17,1$ vs $37,3 \pm 12,3$ años, OR 2,7; IC 95% 7-17, $p < 0,001$). No se hallaron otras diferencias significativas.

Entre los hábitos de exposición solar se valoró en primer lugar el tiempo de exposición solar diario, así como el uso de fotoprotección en relación al tiempo de exposición. Respecto al tiempo de exposición solar diario, el 37,1% de la población refería una exposición diaria superior a 120 minutos y sólo el 16,2% de la población se exponía menos de 30 minutos al día (Figura VI.6-1).

Figura VI.6-1. Tiempo de exposición solar diario.

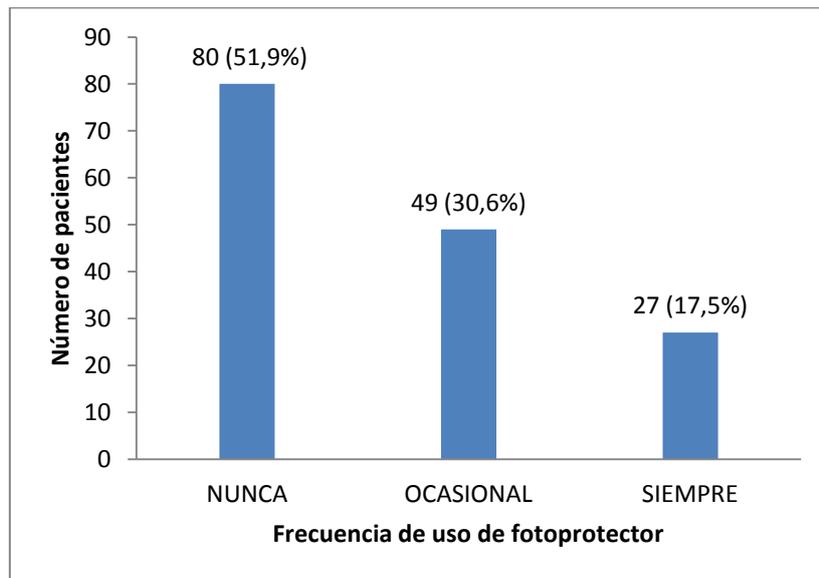
Tras analizar el tiempo de exposición y el uso de factor de protección solar se observó que, en todas las categorías, excepto en la exposición solar superior a 120 minutos, la variable más frecuente fue que “nunca” se empleaba fotoprotección. En aquellos pacientes que sí lo usaban, el factor de protección solar (FPS) más empleado fue el FPS ≥ 50 (excepto en el grupo de pacientes con exposición solar menor de 30 minutos, que fue FPS 30-50) (Figura VI.6-2).

Figura VI.6-2. Uso de fotoprotección y factor de protección solar (FPS) utilizado según el tiempo de exposición.



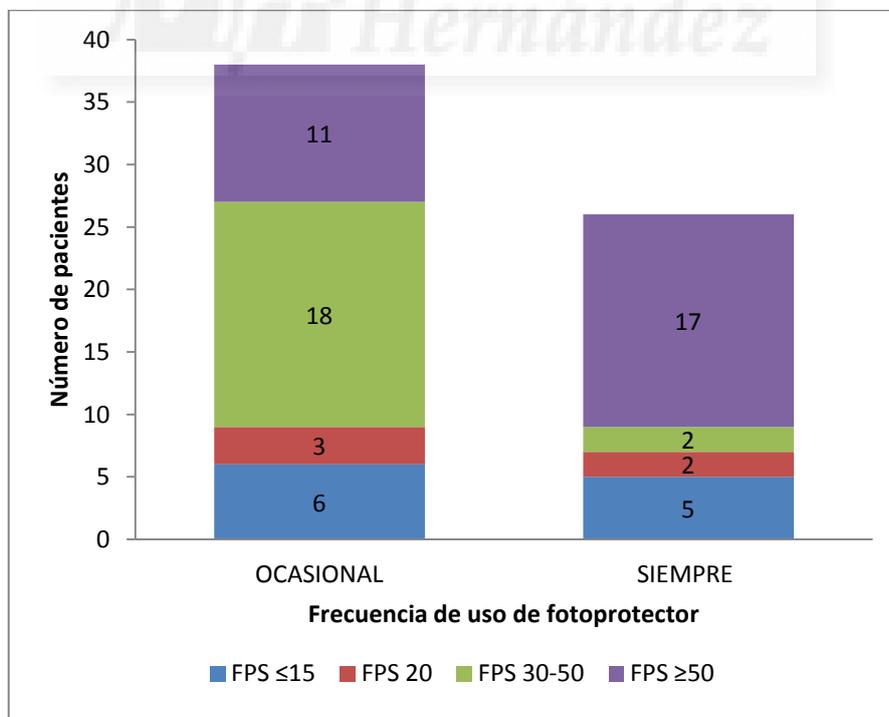
Otra de las variables estudiadas fue la frecuencia (nunca, ocasional o siempre) con la que los pacientes empleaban fotoprotección. Más de la mitad de la población (51,9%) respondió que “nunca” usaba fotoprotector, mientras que el 17,5% de los pacientes respondió que lo usaba “siempre” (Figura VI.6-3). Entre el grupo de pacientes que siempre usaba fotoprotector, el 74,1% eran mujeres, aunque las diferencias no fueron significativas ($p > 0,05$).

Figura VI.6-3. Descripción de la frecuencia de empleo de fotoprotector.



Al comparar el FPS utilizado según su uso fuera “ocasional” o “siempre”, se observó que la mayoría de los pacientes (36,8%) empleaban FPS ≥ 50 , seguido de FPS 30-50 (26,3%) (Figura VI.6-4).

Figura VI.6-4. Factor de protección solar (FPS) empleado según el uso del mismo (ocasional o siempre).



VI.6.3. Evaluación de los efectos fotocarcinogénicos de la fototerapia

En este último apartado se estudiaron las lesiones fotocarcinogénicas (FC) desarrolladas tras el empleo de la fototerapia, y se realizó un análisis de las características clínicas, epidemiológicas y de otros factores de riesgo que presentaban estos pacientes. Se describió como fotocarcinogénesis (FC) la presencia, en el examen clínico o en la historia clínica, de queratosis actínica, carcinoma basocelular o carcinoma espinocelular, diagnosticados mediante examen clínico, dermatoscópico y/o anatomopatológico, por un dermatólogo.

VI.6.3.1. Pacientes que presentaron lesiones fotocarcinogénicas

VI.6.3.1.1. Lesiones fotocarcinogénicas previas a la fototerapia

De los 154 pacientes, sólo 4 (2,6%) habían sido diagnosticados de alguna lesión fotocondicionada maligna o premaligna previa al tratamiento con fototerapia. De las 4 lesiones, se identificaron 3 queratosis actínicas y un carcinoma basocelular. Cabe señalar que todos los pacientes eran menores de 60 años, y que todas las lesiones estaban localizadas en áreas muy fotoexpuestas, como cabeza y cuello.

VI.6.3.1.2. Lesiones fotocarcinogénicas posteriores a la fototerapia

En total se identificaron 32 lesiones FC en 23 pacientes (20,7%) (queratosis actínica, carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular). En 16 pacientes se diagnosticó una sola lesión, en 3 pacientes 2 lesiones, y en 4 pacientes 3 lesiones diferentes.

La mayoría de las lesiones registradas fueron queratosis actínicas, excepto 7 pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular y un paciente con carcinoma espinocelular (que también había desarrollado un carcinoma basocelular tras la fototerapia). De los 23 pacientes, sólo uno (4,3%) tenía una lesión FC previa. El 52,2% eran mujeres y la edad media en el momento de la fototerapia fue 42,7 años.

Entre los tipos de fototerapia recibida, la más frecuente fue UVBBE, que se empleó en 13 pacientes (56,5%), seguida de PUVA oral manos y pies en 5 pacientes (21,7%), PUVA oral en 4 pacientes (17,4%) y UVA en 1 paciente (4,3%). Las dosis recibidas

oscilaron ampliamente en los pacientes que habían recibido PUVA oral y PUVA oral manos y pies. Por el contrario, el número de sesiones fue más homogéneo en todos los grupos, con una media de $31,6 \pm 11,1$ sesiones realizadas entre los pacientes con lesiones FC (Tabla VI.6-6).

Tabla VI.6-6. Descripción de la dosis y del número de sesiones de cada tipo de fototerapia en los pacientes que presentaron lesiones fotocarcinogénicas.

	Pacientes	Dosis J/cm ²		Número de sesiones	
		Media	Rango	Media	Rango
UVBBE	13	48,7 ± 25,5	6,7-106	33,2 ± 13,1	10-52
PUVA oral	4	227,3±52,1	162,5-290	34,7 ± 8,1	25-44
PUVA oral manos y pies	5	187,9±73,2	60-246	25,4±9,3	15-36
UVA	1	27,5		9	

Así mismo, se analizó el tipo de lesiones FC según el tipo de fototerapia recibida (Tabla VI.678). El porcentaje de lesiones FC fue superior con PUVA oral que con UVBBE (26% vs 15,3%), aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,1$), para todos los tipos de lesiones (queratosis actínica, carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular). El paciente que desarrolló un carcinoma espinocelular había sido tratado con PUVA oral. De los 5 pacientes tratados con UVA, dos presentaron queratosis actínica.

Tabla VI.6-7. Incidencia de lesiones fotocarcinogénicas según el tipo de fototerapia administrada.

Tipo de Fototerapia	Número pacientes tratados	Número lesiones FC	Queratosis actínica n (%)	Carcinoma basocelular n (%)	Carcinoma espinocelular n (%)
UVBBE	104	16 (15,3%)	13 (12,5%)	3 (2,9%)	0
PUVA oral (a)	31	8 (26%)	6 (19,3%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)
PUVA oral manos y pies (b)	23	6 (26%)	5 (21,7%)	1 (4,3%)	0
PUVA oral total (a+b)	54	14 (26%)	11 (20,3%)	2 (3,7%)	1 (1,8%)
UVA	5	2 (40%)	2 (40%)	0	0

PUVA oral total: pacientes tratados con PUVA oral más pacientes tratados con PUVA oral manos y pies. FC: fotocarcinogénicas

Entre las características clínicas estudiadas en los pacientes con lesiones FC, se observó que el 21,7% eran fumadores y que el 39,1% tenían enfermedades concomitantes. Sólo cuatro pacientes (17,4%) tomaban o habían tomado algún fármaco inmunosupresor en los 5 años previos a la revisión clínica.

Respecto a los hábitos de fotoexposición, el 61,3% de los pacientes se exponía al sol diariamente más de 2 horas, el 13% entre 1 y 2 horas, el 21,7% menos de 1 hora y sólo un paciente refería una exposición inferior a 30 minutos. Además se describió en todos los pacientes una exposición solar incrementada, principalmente debido a los hábitos relacionados con la jubilación (82%) y a los hobbies al aire libre (56,5%).

En cuanto al uso de fotoprotección, 13 pacientes (56,5%) refirieron no usar nunca fotoprotector, 6 (26,1%) lo usaban siempre y 3 (13%) lo hacían de forma ocasional. Entre los 9 pacientes que usaban fotoprotector, el FPS ≥ 50 fue el más empleado (44,4%), seguido de FPS ≤ 15 (33,3%) y por último el FPS 30-50 y el FPS 20 (11,1%).

Otra de las variables recogida fue el tiempo de aparición de las lesiones cutáneas desde el inicio del tratamiento con fototerapia. El tiempo medio de aparición de todas las lesiones fue de $4,3 \pm 1,6$ años, el tiempo de aparición de la queratosis actínica fue de $4,5 \pm 1,5$ años, el de carcinoma basocelular de $3,6 \pm 1,9$ años y el de carcinoma espinocelular 5 años. .

VI.6.3.2. Factores clínicos, epidemiológicos y terapéuticos relacionados con la fotocarcinogénesis

Se describieron y analizaron los diversos factores que podrían estar relacionados con el desarrollo de lesiones FC, agrupando todas las lesiones (queratosis actínica, carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular) de forma conjunta en una sola variable (Tabla VI.6-8).

La edad se asoció de forma significativa con el desarrollo de lesiones FC (OR 1,2; IC 95%:1,06-1,17), de manera que los pacientes con mayor edad tenían mayor probabilidad de desarrollarlas.

Tras analizar el tipo de fototerapia empleada, no encontramos diferencias en el desarrollo de lesiones FC. Si bien, en los pacientes tratados con PUVA oral se observó

que los que habían recibido dosis superiores ($>200\text{J}/\text{cm}^2$) presentaron un mayor riesgo de desarrollar este tipo de lesiones (OR 1,4; IC 95% 1,1-1,9).

Otras variables como haber tenido lesiones FC previas, ser fumador o la inmunosupresión, no se asociaron con el desarrollo de dicha patología.

En cuanto a los hábitos de exposición solar, todos los pacientes con estas lesiones presentaron una exposición solar incrementada. Esta variable se asoció de forma significativa con el desarrollo de estas lesiones ($p<0,001$). Así mismo, esta patología se asoció de forma más frecuente con la exposición solar superior a dos horas que con el resto (OR 3,2; IC 95% 1,3-7,9). La frecuencia de uso de FPS (siempre, ocasional o nunca) o el factor de FPS empleado no se asociaron con la aparición de lesiones FC.

En el análisis multivariante, ajustado por edad, sexo, fototipo, tipo de fototerapia, exposición solar incrementada, así como tiempo de exposición solar, únicamente la edad se asoció con la aparición de lesiones FC (OR 1,11; IC 95%: 1,1-1,15, $p<0,001$).



Tabla VI.6-8. Factores relacionados con el desarrollo de lesiones fotocarcinogénicas, incluyendo queratosis actínica, carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular.

	Desarrollo de lesiones fotocarcinogénicas		p
	SÍ n=23 N (%)	NO n=131 N (%)	
Sexo			
- Varón	11 (47,8)	53 (40,5)	NS
Edad (media ± DE)	62,8±10,1	42,7± 15,8	<0,001
Fototipo			
- II	8 (34,8)	32 (24,4)	NS
- III	15 (65,2)	91 (69,5)	NS
- IV	0 (0)	7 (5,3)	NS
Tipo de fototerapia			
- UVBBE	13 (56,5)	91 (69,5)	NS
- PUVA oral	4 (17,4)	27 (20,6)	NS
- PUVA oral manos y pies	5 (21,7)	18 (13,7)	NS
- UVA	1 (4,3)	4 (3,1)	NS
Dosis recibida (media± DE)			
- UVBBE (13 pacientes)	48,7 ±25,5	45,7± 43,7	NS
- PUVA (4 pacientes)	227,3 ±52,1	132,4 ±86,7	0,04
- PUVA manos y pies (5 pacientes)	187,9± 73,2	176,4± 81,5	NS
- UVA (1 paciente)	27,5	167,3 ±94,5	NS
Lesiones malignas previas fotocondicionadas	1 (4,3)	3 (2,3)	NS
Fumador	18 (78,3)	86 (65,6)	NS
Tratamiento inmunosupresor	5 (21,7)	29 (22,1)	NS
Enfermedades concomitantes	9 (39,1)	31 (23,7)	NS
Exposición solar incrementada	23 (100)	82 (62,6)	<0,001
Tiempo de exposición solar			
- <30min	1 (4,3)	24 (18,3)	NS
- 30-60 min	5 (21,7)	25 (19,1)	NS
- 60-120 minutos	3 (13)	39 (29,8)	NS
- >120 minutos	14 (60,9)	43 (32,8)	0,01
Uso de fotoprotector			
- nunca	13 (56,5)	67 (51,1)	NS
- ocasional	3 (13)	36 (27,5)	NS
- siempre	6 (26,1)	21 (16)	NS
Número de fotoprotector empleado			
- ≥50	4 (17,4)	24 (18,3)	NS
- 30-50	1 (4,3)	19 (14,5)	NS
- 20	1 (4,3)	4 (3,1)	NS
- ≤15	3 (13)	8 (6,1)	NS

DE, desviación estándar. NS, resultado no significativo, p>0,05.



VII. DISCUSIÓN

VII.1. Descripción de las principales patologías atendidas en nuestra población

VII.1.1. *Características epidemiológicas de la población atendida*

Durante el periodo de estudio se incluyeron en la Unidad de Fototerapia 562 pacientes. El 29,7% realizó el tratamiento con fototerapia en más de una ocasión, por lo que en total se registraron 648 episodios.

En cuanto al número de episodios tratados cada año, la cifra más baja se registró en 2005 (61) y la más alta en 2007 (122), año a partir del cual se observó una caída leve de las indicaciones. En otros lugares como Estados Unidos²³⁵ se ha observado también un descenso de la fototerapia, que atiende principalmente a razones económicas. Por el contrario, en el Sistema Nacional de Salud francés²³⁶ se ha observado un incremento de más del 12% de este tratamiento en los últimos años, debido al uso extensivo en otras dermatosis diferentes a la psoriasis, así como a su empleo obligatorio antes del uso de fármacos biológicos.

Creemos que en nuestros pacientes probablemente este descenso en el número de tratamientos indicados se deba a un aumento en el número de prescripciones de fármacos sistémicos clásicos y biológicos, cuyo uso se ha incrementado en los últimos años²³⁷, como refleja el estudio de Hernánz y cols²³⁸. En este trabajo realizado en 2009 en 442 pacientes con psoriasis, se observó que en los cinco años anteriores al estudio, el 39,1% de los pacientes había realizado alguna terapia biológica y sólo el 22,3% había recibido algún tipo de fototerapia. En el momento de la encuesta (año 2009) el porcentaje de pacientes con tratamiento biológico ascendía hasta el 57% y el de pacientes con fototerapia disminuía hasta el 11%. Aunque en nuestro estudio existen otras entidades diferentes a la psoriasis, ésta constituye más del 75% de los diagnósticos, por lo que podemos comparar nuestros datos con los de estos autores.

En cuanto a las características epidemiológicas, la mayoría de nuestra población eran mujeres (54,7%), lo que se corresponde con otros estudios como el de Park y cols²³⁹, que incluye 1692 pacientes tratados con fototerapia, con diversas patologías, durante un periodo de 10 años, de los cuales el 53% eran mujeres. Por el contrario, la media de edad de nuestros pacientes (45,6 años) fue considerablemente más elevada que la descrita por estos autores (29,3-34,1 años)²³⁹.

Respecto al fototipo, la mayoría de los pacientes registrados fueron fototipo III (55,6%), lo que se corresponde con el fototipo más común en nuestro entorno. Cabe destacar que existe un número elevado de pacientes con fototipo IV (12%), lo que pensamos se debe a que nuestra área es un destino frecuente de pacientes inmigrantes procedentes de Latinoamérica o África, como ha sido descrito por Albares y cols²⁴⁰.

VII.1.2. *Tratamientos previos y concomitantes a la fototerapia*

Existen pocos estudios que detallen los tratamientos recibidos por el paciente antes y durante la fototerapia. Uno de los pocos trabajos es el de Hernánz y cols²³⁸, en pacientes españoles con psoriasis, que establece que el 68% de ellos había recibido tratamiento sistémico previo y el 32,6% en el momento de la consulta; en relación a los fármacos tópicos, el 64,1% había recibido algún tratamiento previo, y sólo el 27,2% lo recibía en el momento de la visita. En comparación con este estudio, nuestros pacientes recibían más fármacos tópicos y menos sistémicos, tanto antes como durante la fototerapia. Esto podría explicarse por la inclusión de otros diagnósticos en nuestro estudio, no sólo psoriasis, en los que la fototerapia puede ser una terapia de primera elección tras el tratamiento tópico, por delante de otros fármacos sistémicos.

El fármaco tópico más frecuente, antes y durante la fototerapia, fue calcipotriol asociado con glucocorticoides tópicos. Estos resultados son de esperar, ya que éste es uno de los principales tratamientos para la psoriasis, y esta entidad supone más del 75% de las dermatosis incluidas. Estos datos estarían en relación con los publicados por Ribera y cols²⁴¹, en una encuesta realizada a 634 dermatólogos españoles, acerca del tratamiento de la psoriasis, en la que se establece que el tratamiento tópico más frecuente es la asociación de calcipotriol más corticoides tópicos (tratamiento combinado).

Además el 30,6% de los pacientes había realizado algún tratamiento con fototerapia previamente, siendo la más frecuente UVBBE, seguida de PUVA oral. Este dato es muy similar al referido por Hernanz y cols²³⁸ en sus pacientes con psoriasis, entre los que el 22,3% había recibido tratamiento con fototerapia en los cinco años previos al estudio.

VII.1.3. *Dermatosis tratadas con fototerapia*

Entre los 20 diagnósticos incluidos en nuestro estudio, la psoriasis (en placas, palmo-plantar y en gotas) fue la entidad más frecuente (75,6%), seguida de las

neoplasias linfoides cutáneas (micosis fungoide y papulosis linfomatoide) (11,1%), dermatitis atópica (2,9%), eccema de manos (2%), pitiriasis liquenoide crónica (1,9%) y vitíligo (1,4%). Estas cifras son similares a las publicadas por Del Molino y cols²⁴² en una encuesta entre 459 dermatólogos españoles, donde la psoriasis (incluyendo la pustulosis palmo-plantar) supuso el 70,2% de las indicaciones de fototerapia, seguida de vitíligo, dermatitis atópica y linfomas cutáneos; si bien, en nuestro caso, las neoplasias linfoides fueron el segundo diagnóstico más frecuente.

En otro cuestionario realizado a 158 dermatólogos australianos²⁴³, también se estableció como dermatosis más frecuente en la consulta de fototerapia la psoriasis, seguida de linfomas T cutáneos y dermatitis atópica.

VII.1.4. *Tratamiento con fototerapia*

VII.1.4.1. **Tipos de fototerapia administrada**

En nuestro trabajo la fototerapia más indicada fue UVBBE (67,1%), seguida de PUVA oral (15,9%) y PUVA oral manos y pies (13,1%). Estos datos se corresponden con los publicados en 2001 por Evans y cols²⁴⁴, en una encuesta realizada a 97 dermatólogos de la Sociedad de Fotomedicina, de ámbito mundial (Norteamérica, Europa y Asia), en la que se observó que la terapia UVBBE era la más frecuente en Europa, seguida de PUVA oral y PUVA baño manos y pies. Además también se determinó que el uso de UVBBE era más común en Europa que en Asia o Norteamérica.

Nuestras cifras también son similares a las de Huynh²⁴³, quien estableció que la terapia UVBBE era la más frecuentemente empleada entre los dermatólogos australianos, seguida de PUVA oral y PUVA baño manos y pies. Estos datos apoyan el hecho de que la terapia UVBBE se consolida como la más frecuente hoy día.

Por otro lado, también hemos observado un incremento del uso de PUVA baño manos y pies a expensas de PUVA oral manos y pies, debido principalmente a la disminución de efectos secundarios y a la mejor tolerancia de este tratamiento por parte del paciente^{245,246}, como ya ha sido puesto de manifiesto por otros autores españoles^{151,155}.

VII.1.4.2. Características de la fototerapia administrada

Entre las características recogidas en el estudio, se incluyeron las dosis finales, dosis totales y el número de sesiones realizado. Tras revisar la literatura, existen pocos trabajos que recojan la experiencia con diversos tipos de fototerapia y de dermatosis, y que reflejen la dosis total así como el número de sesiones recibido por el paciente. La mayoría de estudios revisados^{239,247} establecen cifras muy variables, tanto referentes a dosis como a número de sesiones, aunque nuestros datos se encuentran entre los publicados.

VII.2. Respuesta a la fototerapia en las diferentes entidades clínicas

VII.2.1. Psoriasis

VII.2.1.1. Psoriasis en placas

De los 648 ciclos de tratamiento, 385 (59,4%) fueron psoriasis en placas. El fototipo más frecuente fue el III (60,8%), lo que difiere del estudio de Yones y cols⁶⁰, realizado en Londres, en el que se describen como fototipos más comunes el I-II (49% de sus pacientes). Estas diferencias en cuanto al fototipo podrían deberse a que en nuestro medio el fototipo I es muy poco frecuente.

Respecto al tipo de fototerapia empleada, la más frecuente fue UVBBE (87,5%), seguida de PUVA oral (10,6%). Esta distribución se corresponde con los datos publicados que establecen UVBBE como la fototerapia más empleada hoy día para el tratamiento de la psoriasis en placas^{1,4,248,249}.

En cuanto a la respuesta obtenida, con PUVA oral el 68,2% de los pacientes alcanzó una respuesta parcial o buena, mientras que con UVBBE esta respuesta se obtuvo en el 84,6% de los pacientes. La respuesta obtenida en nuestra población con PUVA oral fue inferior a las descritas por el Grupo Español de Fotobiología (80-90%)²⁴, mientras que la obtenida con UVBBE fue similar.

El Grupo Español de Fotobiología²⁴, la Sociedad Francesa de Fotodermatología²⁵⁰ o el Grupo de Trabajo Británico de Fotodermatología¹⁰¹ determinan que la terapia

UVBBE es similar a PUVA oral, en términos de eficacia, en el tratamiento de la psoriasis en placas, con respuestas entre el 63 y el 90%, según los casos. Esto también ha sido observado en diferentes estudios comparativos, como los de Tanew²⁵¹ y Markham⁶¹, que no hallaron diferencias significativas entre ambas terapias. En la última revisión publicada por Chen y cols²⁵², tampoco establecen diferencias en la respuesta obtenida tras analizar todos los estudios publicados.

Sin embargo, metaanálisis como el de Archier y cols²⁵³ de 2012, o autores como Yones⁶⁰ y Gordon⁵⁹ en estudios comparativos, establecen que PUVA oral es más efectivo que UVBBE en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica, mostrando tasas de respuesta del 80% frente al 70%, respectivamente.

Por tanto, podemos decir tras revisar la literatura, que la obtención de respuesta buena/parcial con UVBBE en nuestra población (84,6%) fue similar a la descrita por la mayoría de autores, mientras que con PUVA oral (68,2%) fue discretamente inferior.

Otro dato que observamos en nuestro estudio fue que aquellos pacientes que habían recibido fototerapia previa tenían menor probabilidad de presentar falta de respuesta al tratamiento. Aunque no hemos encontrado referencias similares en la literatura, creemos que esto puede ser debido a que, en la mayoría de los casos, la repetición del tratamiento con fototerapia se debe a una buena respuesta en los tratamientos previos.

VII.2.1.2. Psoriasis palmo-plantar

Se incluyeron 86 episodios terapéuticos de psoriasis palmo-plantar, entre los cuales el porcentaje de mujeres fue superior al de la población general (67,4% vs 55,2%), aunque similar al descrito por otros autores como Carrascosa y cols¹⁵² (68%); si bien, la mayoría de los trabajos no establecen diferencias en cuanto a la distribución según sexo de esta dermatosis^{246,254,255}.

De forma general, la respuesta más frecuente fue la parcial (55,8%), seguida de la excelente/buena (30,2%). El tratamiento más empleado fue PUVA oral manos y pies, seguido de PUVA baño manos y pies.

La terapia PUVA oral manos y pies se ha considerado el tratamiento de elección en las dermatosis palmo-plantares hasta la introducción del PUVA tópico/baño. En nuestra población se observó una mejoría en más del 85% de los pacientes con este tratamiento

(de ellos el 35% obtuvo respuesta excelente). En el estudio de Adisen y cols²⁵⁵, en 17 pacientes con psoriasis palmo-plantar tratados con esta terapia, el 53% presentó una respuesta completa, el 12% respuesta moderada y el 35% no obtuvo respuesta. En un estudio más reciente realizado por Redon y cols²⁵⁶, en 62 pacientes con psoriasis palmo-plantar, este tratamiento mostró una mejoría completa en el 61% de los pacientes, parcial en el 23% de los casos y una falta de respuesta en el 16%. Nuestros datos indican tasas de respuesta excelente inferiores, a expensas de un incremento de las respuestas parciales, mientras que la falta de respuesta fue similar. Creemos que esto podría deberse al uso de diferentes parámetros clínicos para la medición de la respuesta obtenida, que pueden variar dependiendo del observador, como se ha reflejado en otros trabajos¹⁵².

En cuanto al tratamiento con PUVA baño manos y pies, más del 85% de nuestros pacientes presentó una mejoría, aunque de ellos sólo el 14,3% obtuvo una respuesta excelente. Los estudios publicados determinan tasas de respuesta muy elevadas, superiores en la mayoría de los casos al 60%^{151,152,246,257-259}, aunque las tasas de respuesta completa son muy variables, ya que oscilan entre el 20 y el 80%, lo que es muy superior a nuestras cifras. Creemos que esto puede ser debido a la heterogeneidad de este tratamiento, por un lado, por la variación en la aplicación del psoraleno, ya sea en forma de baño^{257,258}, gel^{260,261}, emulsión¹⁵² o crema^{151,246}, y por otro debido a las diversas concentraciones a las que se emplea, ya que no existe un consenso único. Por último, al igual que hemos comentado anteriormente, no existe un criterio unificado acerca de la evaluación clínica de la respuesta.

El resultado obtenido, dependiendo de la forma de aplicación, ha sido estudiado por varios autores. Así, Grundmann-Kollmann y cols²⁶², compararon los resultados empleando PUVA tópico en baño y en crema, en 12 pacientes con dermatosis palmo-plantares, 4 de ellos con psoriasis. Observaron que las lesiones tratadas con PUVA en crema respondían peor que las lesiones tratadas con PUVA en baño (50% vs 75%). Schiemer y cols²⁶⁰ realizaron un estudio aleatorizado en 20 pacientes con dermatosis palmo-plantares, 8 de ellos con psoriasis, sin encontrar diferencias significativas en la mejoría obtenida con PUVA baño frente a PUVA gel. La guía de uso de PUVA tópico del Grupo Británico de Fotodermatología tampoco establece diferencias entre el uso de baño, emulsión o gel¹⁵⁰.

Por otro lado, también se han comparado los resultados obtenidos con PUVA oral manos y pies frente a PUVA baño/tópico, si bien los estudios publicados que comparan ambos tipos de terapias son escasos. En nuestra población los pacientes tratados con PUVA oral manos y pies obtuvieron más respuestas excelentes que aquellos que recibieron PUVA baño manos y pies (34,2% vs 14,3%), aunque las diferencias no fueron significativas. En la década de los noventa se realizaron varios trabajos que comparaban PUVA oral y PUVA baño/tópico, que sugerían una tasa de respuesta similar con ambos tratamientos^{153,158,160,263}. Estudios más recientes, como el de Hawk y Grice²⁶⁴, en 36 pacientes con dermatosis palmo-plantares, tampoco observaron diferencias significativas en la respuesta obtenida. Hofer y cols²⁵⁴, en un estudio aleatorizado comparando ambas terapias, determinaron que la mejoría en los pacientes tratados con PUVA oral manos y pies era significativamente mayor que con PUVA baño/tópico manos y pies en las primeras 4 semanas; aunque tras este periodo los resultados se igualaban.

Por tanto, podemos establecer, que nuestros resultados obtenidos con PUVA oral manos y pies son inferiores a los publicados; mientras que con PUVA baño manos y pies alcanzamos respuestas similares a las conocidas. Así mismo, al igual que la mayoría de estudios, no hallamos diferencias significativas en la respuesta obtenida entre ambos tratamientos.

VII.2.1.3. Psoriasis en gotas

Se recogieron 19 episodios de psoriasis en gotas, lo que supone el 3,8% del total de pacientes con psoriasis. Este porcentaje es muy similar al publicado por la Sociedad Japonesa para la Investigación de la Psoriasis²⁶⁸, que describe una tasa del 3,9% de psoriasis en gotas en el total de sus pacientes con psoriasis. La edad media (35,9 años) fue inferior a la del resto de la población, y similar a la descrita en otras poblaciones con psoriasis en gotas²⁶⁵.

Existen pocas referencias en la literatura acerca de la experiencia con fototerapia en estos pacientes de forma específica, ya que la mayoría de los estudios incluyen la psoriasis en gotas dentro de los pacientes con psoriasis generalizada¹⁰¹. El trabajo de Carvalho y cols²⁶⁵, publicado en 2012, describe 41 pacientes con psoriasis en gotas, aunque no empleó terapia UVBBE en ninguno de ellos, sino el tratamiento combinado de UVB y UVA, así como PUVA tópico.

Creemos importante señalar que en nuestra población más del 70% de los pacientes obtuvo una respuesta excelente, lo que supone una tasa significativamente superior a la obtenida por el resto de la población (73,7% vs 41,4%). Esto sitúa a la psoriasis en gotas como la dermatosis con mejor tasa de respuesta entre todas las tratadas.

VII.2.2. *Micosis fungoide*

La micosis fungoide fue el segundo diagnóstico más frecuente tras la psoriasis, en nuestra población de estudio. El fototipo III fue el más frecuente (43,1%) dentro de este grupo de pacientes, lo que coincide con otras descripciones previas²⁶⁶⁻²⁶⁸. La edad media fue superior a la del resto de la población (53,1 vs 44,9 años), aunque similar a otros estudios, que establecen una edad entre 58 y 68 años^{266,268}. Cabe señalar también que estos pacientes recibieron fototerapia previa más frecuentemente que el resto (43,1% vs 30,6%). No hemos encontrado referencias que aborden esta relación, aunque pensamos que el hecho de que se trate de una enfermedad crónica hace al paciente más susceptible de recibir más de un tratamiento con fototerapia.

Los tratamientos empleados en nuestros pacientes de micosis fungoide fueron PUVA oral en 26 episodios y UVBBE en 25. La mayoría de los tratados con PUVA oral obtuvo respuestas parciales (46,2%), mientras que la mayor parte de los que recibieron UVBBE alcanzaron buena respuesta (52%), aunque las diferencias no fueron significativas.

Autores como Ponte²⁶⁶, El-Mofty²⁶⁷, Ahmad⁷⁴ o Diederer⁷³ han comparado ambos tipos de fototerapia en pacientes con micosis fungoide. Ninguno de ellos halló diferencias significativas entre la respuesta obtenida y el tipo de fototerapia empleada. Si bien, llama la atención que el porcentaje de pacientes que alcanza respuesta completa/excelente con PUVA oral en nuestro estudio es inferior al del resto de trabajos, en los que oscila entre 60-70%. Por el contrario, la respuesta obtenida con UVBBE es similar a la descrita (50-60%). Un dato muy similar al nuestro lo describen Coronel-Pérez y cols²⁶⁸ en su estudio en población española, con una tasa de respuesta excelente del 57% y de respuesta parcial del 35% en pacientes tratados con UVBBE:

Una de las limitaciones de nuestro trabajo es el hecho de no haber diferenciado los estadios de los pacientes, como ocurre en otros trabajos, lo que podría modificar la respuesta, ya que se ha observado que los pacientes en estadios iniciales de micosis

fungoide responden mejor a UVBBE²⁶⁸⁻²⁷⁰, hallando diferencias significativas entre la respuesta en estadios precoces (parche) e intermedios (placa)²⁷¹. Este hecho podría explicar también las diferencias obtenidas en la respuesta entre PUVA oral y UVBBE, debido a que se suele emplear UVBBE en aquellos pacientes con estadios más leves, mientras que se usa PUVA oral en los casos más resistentes, al ser la terapia más establecida en la literatura.

VII.2.3. *Dermatitis atópica*

Se trataron 19 episodios con dermatitis atópica, cuya edad fue significativamente inferior a la del resto (35,7 vs 45,1 años); si bien, la edad referida en otros artículos es muy similar a la de nuestros pacientes (25-35 años)²⁷²⁻²⁷⁴.

En nuestro estudio el 47,4% de los pacientes alcanzó una buena respuesta y el 21,1% parcial; hay que destacar que la falta de respuesta fue muy superior a la del resto de la población tratada con fototerapia (31,6% vs 17,3%), si bien estas diferencias no fueron significativas.

La terapia más empleada en nuestros pacientes fue UVBBE (n=16); este tratamiento se ha mostrado eficaz en la dermatitis atópica, en su forma crónica, principalmente cuando se ha comparado con la terapia UVA1. Reynolds y cols⁶⁴ realizaron un estudio doble ciego, comparando UVBBE con UVA banda ancha y placebo, en 69 pacientes. La respuesta conseguida tanto con UVBBE como con UVA fue significativamente superior a la alcanzada con placebo, y a los 3 meses la respuesta se mantuvo en un mayor número de pacientes tratados con UVBBE que con UVA. Posteriormente, Legat y cols²⁷⁵ estudiaron el efecto de la terapia UVBBE frente a UVA1 a dosis medias. La mejoría conseguida fue significativa en los pacientes tratados con UVBBE, mientras que no lo fue en los tratados con UVA1. Otros autores como Majoie²⁷³ y Gamblicher²⁷⁶ no hallaron diferencias significativas tras comparar UVBBE frente a UVA1 a dosis medias.

Nuestros datos reflejan que más del 30% de los pacientes no obtuvo ninguna mejoría, lo que supone una tasa muy alta de falta de eficacia. Creemos que esto puede ser debido a que en muchas ocasiones (principalmente en los primeros años del estudio) los pacientes tratados con dermatitis atópica se encontraban en una fase aguda de la enfermedad más que en una fase crónica, y por tanto, habrían sido mejores candidatos a

tratamiento con UVA1 que con UVBBE. Además, existen otras variables que no se han analizado en la repuesta, por ejemplo el uso concomitante de tratamientos sistémicos, como los corticoides, que pueden influir en la respuesta obtenida.

Los estudios con UVA^{273,279} y PUVA oral²⁷⁴ también han mostrado una buena tasa de respuesta en estos pacientes, si bien, es difícil comparar estos resultados con los nuestros, debido a la escasa casuística de nuestro estudio.

VII.2.4. *Vitíligo*

Entre los 9 pacientes tratados con vitíligo cabe destacar que el fototipo I-II fue el más frecuente, al contrario que en la población general, que fue el fototipo III. Según la localización geográfica del estudio es más frecuente uno u otro fototipo, aunque en la mayoría de los trabajos son más frecuentes los fototipos altos (III, IV y V)^{68,277,278}, al contrario de lo que ocurre en nuestra serie. Nicolaidou y cols²⁷⁸ encontraron una asociación significativa entre los fototipos III y IV y la mayor repigmentación de las lesiones de la cara, frente a los fototipos I y II. Sin embargo, otros estudios^{68,279} no han descrito esta asociación.

La mayoría de nuestros pacientes fueron tratados con UVBBE, alcanzando respuestas parciales. Aunque muchos autores establecen la terapia UVBBE como tratamiento efectivo en el vitíligo¹⁰¹, las tasas de repigmentación descritas son muy variables entre 12,5%²⁸⁰ y 75%²⁸¹, encontrando casos en los que no ha habido respuesta²⁸².

Algunos estudios, como el de Sapam y cols²⁸³ han comparado la eficacia de UVBBE frente a PUVA oral. En este trabajo ninguno de los pacientes obtuvo respuesta completa. El mayor porcentaje de repigmentación lo conseguían los pacientes tratados con UVBBE, si bien, no encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

VII.3. Población pediátrica

VII.3.1. *Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas*

Para el estudio se ha considerado como población pediátrica aquella con edad igual o inferior a 17 años. Según el Sistema Nacional de Salud²²⁶, la atención a la infancia comprende hasta los 14 años; si bien, esta demarcación no está claramente establecida en la literatura, ya que la edad límite en los estudios en pacientes pediátricos varía entre 14 y 17 años^{198,199}.

La edad media de nuestros pacientes pediátricos fue $11,4 \pm 3,9$ años, de los cuales el 66,7% eran mujeres. Si comparamos nuestros datos con el estudio de Ersoy-Evans y cols¹⁹⁸, uno de los más amplios realizados en población pediátrica hasta la fecha, que incluye 113 pacientes con edades entre los 3-17 años, la distribución por sexo y edad es similar.

En el 85,7% (18 pacientes) de nuestros pacientes se empleó UVBBE, 2 pacientes fueron tratados con PUVA baño manos y pies y 1 con UVA. Esta distribución fue similar a la descrita por Ersoy-Evans y cols¹⁹⁸, si bien estos autores también emplearon en su serie PUVA oral en pacientes mayores de 12 años. El uso de PUVA oral varía según las diferentes guías, así para el Grupo Británico de Fotodermatología, este tratamiento se considera contraindicado en menores de 10 años, salvo circunstancias excepcionales¹⁹⁶; mientras que el Grupo Español de Fotobiología establece ese límite entre los 10 y 12 años²⁴.

VII.3.2. *Principales dermatosis tratadas con fototerapia y fototerapia administrada*

VII.3.2.1. **Dermatosis tratadas con fototerapia**

El diagnóstico más frecuente en la población pediátrica fue psoriasis en placas (42,9%), seguida de dermatitis atópica (19%), vitíligo (14,3%), psoriasis palmo-plantar (9,5%), psoriasis en gotas (4,8%), hipomelanosos macular progresiva (4,8%) y enfermedades pruriginosas (4,8%).

El estudio de Ersoy-Evans y cols¹⁹⁸ establece como diagnóstico más frecuente la psoriasis (incluyendo la psoriasis en placas, en gotas y palmoplantar) (54%), siendo la

forma en gotas la entidad más común (46,8%), mientras que sólo el 7,2% presentaba psoriasis en placas, lo que difiere de nuestros datos. El segundo diagnóstico más frecuente fue vitíligo (20%), seguido de pitiriasis liquenoide crónica (14%) y alopecia areata (8%). Llama la atención en este trabajo que no se incluya ningún paciente con dermatitis atópica.

En el trabajo de Pasic y cols¹⁹⁹, realizado en 57 pacientes, el diagnóstico más frecuente fue dermatitis atópica (36,8%), seguido de psoriasis en placas (29,8%), pitiriasis liquenoide crónica (15,8%), enfermedades esclerodermiformes (12,3%) y psoriasis en gotas (5,2%). Los datos de Pavlovsky y cols¹⁰³ describen como diagnóstico más frecuente la psoriasis (68%), sin especificar los tipos, seguido de la dermatitis atópica (32%).

Tras comparar con la población adulta, la dermatitis atópica y el vitíligo fueron más frecuentes en la población pediátrica que en la adulta. Según los datos de la literatura, el 90% de los casos de dermatitis atópica se diagnostican antes de los 5 años²⁸⁴, lo que resulta concordante con nuestros datos. En cuanto al vitíligo, su distribución etaria es más regular, apareciendo a cualquier edad, si bien, se ha descrito que la edad media de aparición son los 20 años²⁸⁵. Aunque sólo existió un paciente con diagnóstico de hipomelanosis macular progresiva, la asociación con la población pediátrica fue significativa; esto puede explicarse debido a que esta entidad aparece y se diagnostica principalmente en adolescentes²⁸⁶.

VII.3.2.2. Características de la fototerapia

Un aspecto que suscita mucho interés es la dosis final alcanzada, así como la dosis acumulada en los pacientes pediátricos. Estos valores difieren de unos autores a otros, en ocasiones en gran medida, y no siempre quedan reflejados en los artículos. Las principales variaciones encontradas se refieren a UVBBE, con la que existe una mayor experiencia, aunque no por ello un mayor acuerdo. En cuanto a la dosis total, en nuestro caso se alcanzó una dosis media de $32,3\text{J}/\text{cm}^2$, valor similar al de Clayton ($29\text{J}/\text{cm}^2$)²⁸⁷, inferior al de Ersoy-Evans ($70\text{J}/\text{cm}^2$)¹⁹⁸ y Pavlovsky ($50\text{J}/\text{cm}^2$)¹⁰³, y muy superior a las cifras de Tay ($5,8\text{J}/\text{cm}^2$)²⁰³, Pasic ($6,6\text{J}/\text{cm}^2$)¹⁹⁹ o Jain ($4,2\text{J}/\text{cm}^2$)²⁸⁸.

Los valores relativos a UVA y PUVA baño/tópico son muy similares a los nuestros en el trabajo de Ersoy-Evans y cols¹⁹⁸, aunque los datos de Pasic¹⁹⁹, al igual que ocurría con UVBBE, siguen siendo inferiores para estas terapias.

VII.3.3. *Principales resultados obtenidos y efectos secundarios*

La *psoriasis*, al igual que en la población adulta, sigue siendo la principal indicación de fototerapia en niños. La mayoría de los estudios publicados dedican un apartado al tratamiento específico de la misma. Si bien, en muchas ocasiones no está detallado si se trata de psoriasis en placas, en gotas o palmo-plantar, por lo que a la hora de analizarlas hemos agrupado estas tres categorías.

Se incluyeron 9 pacientes con el diagnóstico de psoriasis en placas, 2 pacientes con psoriasis palmo-plantar y 1 paciente con psoriasis en gotas. Todos fueron tratados con UVBBE, excepto los pacientes con psoriasis palmo-plantar que recibieron PUVA baño manos y pies.

Entre los pacientes tratados con UVBBE, el 60% obtuvo respuesta excelente, mientras que el 20% obtuvo respuesta parcial. De los 2 pacientes con psoriasis palmo-plantar tratados con PUVA baño manos y pies, uno presentó una respuesta excelente, mientras que el otro obtuvo una respuesta parcial. La mayoría de los autores^{103,198,199,288,289} describen tasas de respuesta parcial-buena del 90-95% en la psoriasis infantil, cifras superiores a las de nuestro estudio. Creemos que estas diferencias pueden ser debidas al hecho de incluir más pacientes con psoriasis en gotas en alguno de estos estudios, que suelen tener una mejor respuesta que la psoriasis en placas o la psoriasis palmo-plantar. También es probable que nuestra población sea demasiado pequeña para poder obtener conclusiones representativas.

En relación a la *dermatitis atópica*, la fototerapia se ha demostrado eficaz en niños, aunque los estudios publicados son menos numerosos que los dedicados a psoriasis. Sólo 4 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio, por lo que resulta difícil poder extraer conclusiones; la mitad de ellos presentó buena respuesta y el resto respuesta parcial. La mayoría de los estudios^{103,199,287,289} establecen una mejoría de las lesiones en más del 75% de los pacientes, si bien, existen algunos casos en los que la fototerapia puede resultar completamente ineficaz²⁸⁹. Creemos que sería conveniente para futuros estudios valorar en estos casos otros factores que pueden influir en la respuesta, como la gravedad de las lesiones, la extensión, el uso concomitante de otros fármacos o la respuesta a terapias previas.

En la literatura el uso de UVBBE en pacientes pediátricos con *vitíligo* se ha extrapolado de los resultados obtenidos en la población adulta^{278,283,290}. Sólo se recogieron 3 pacientes con vitíligo, dos de los cuales mostraron buena respuesta y el otro no presentó ningún resultado. Las tasas de respuesta publicadas son muy variables, oscilando la respuesta buena-completa entre 70-90%^{68,281,291}, llegando la falta de respuesta al 30% en algunas series²⁹², ya que, probablemente, al igual que se comentó anteriormente, se deban tener en cuenta otros factores al analizar la respuesta, como la localización de las lesiones o el tiempo de evolución de las mismas, datos que no quedan recogidos en la mayoría de los estudios.

El paciente diagnosticado de hipomelanosis macular progresiva y tratado con fármacos tópicos sin mejoría, realizó fototerapia UVBBE dados los buenos resultados y las escasas recurrencias descritas en la literatura^{293,295}. Se obtuvo una respuesta excelente tras realizar 25 sesiones de fototerapia UVBBE, sin manifestar ningún efecto secundario.

Se incluyó un paciente de 2 años con síndrome de Alagille (síndrome colestásico que se manifiesta en el nacimiento debido a la escasez de conductos biliares intrahepáticos). Pese a que en la literatura no se ha descrito ningún caso de tratamiento del prurito en estos pacientes con fototerapia, debido a la buena respuesta obtenida en otras entidades que cursan con prurito^{84,296}, y en particular en procesos con prurito asociado a colestasis de diverso origen en pacientes adultos²⁹⁷, se decidió tratamiento con UVBBE. Se realizaron 29 sesiones, sin presentar efectos adversos, aunque únicamente se obtuvo una respuesta parcial.

Sólo uno de los 21 pacientes pediátricos (4,8%) presentó efectos secundarios, que consistió en eritema, el cual no requirió suspensión del tratamiento. Otros autores como Ersoy-Evans y cols¹⁹⁸ han descrito tasas de efectos adversos mucho más elevadas, apareciendo eritema en el 51,6% de todos sus pacientes, prurito en el 18% y sensación de quemazón en el 9%. Jury y cols²⁸⁹ describieron el eritema en el 30% de sus pacientes, así como infecciones por herpes simple y varicela zoster. El estudio de Pavlovsky y cols¹⁰³ refiere aparición de eritema en el 14,7%, fototoxicidad leve en el 3,1% y prurito en el 3,8% de los pacientes. Jain y cols²⁸⁸ describen únicamente la aparición de eritema como efecto secundario, en el 10% de sus pacientes. Por tanto,

como podemos observar, nuestra tasa de efectos secundarios es inferior a la mayoría de las series publicadas.

Ningún paciente suspendió el tratamiento por efectos secundarios, ni por falta de eficacia, coincidiendo con los datos que recogen la mayoría de los estudios publicados^{103,198,203}. Esto implica, por tanto, una buena tolerancia y respuesta de los pacientes pediátricos al tratamiento con fototerapia.



VII.4. Efectos adversos de la fototerapia a corto plazo

VII.4.1. *Efectos adversos*

En nuestra población, se registraron 119 episodios de tratamiento (18,4%) en los que aparecieron efectos adversos. La tasa de efectos secundarios de la fototerapia varía ampliamente según los registros que empleemos. Son pocos los estudios que hacen referencia a la experiencia real en grandes poblaciones, ya que la mayoría de los trabajos se refieren a tipos de fototerapia aislados o bien a patologías únicas. En el estudio realizado por Martin y cols²⁹⁸ en pacientes tratados con UVBBE, PUVA oral, PUVA oral manos y pies y PUVA baño se describen 70 efectos adversos en 8.784 tratamientos realizados, lo que supone una tasa de 0,8%. Si comparamos con nuestros datos, en 16.455 tratamientos de fototerapia se han producido 119 efectos secundarios, lo que supone una tasa de 0,7%.

El efecto secundario más frecuente en nuestra población fue el eritema (10%), seguido de la aparición de lesiones hiperpigmentadas (4,3%), prurito (2,3%), dolor (0,5%), síntomas gastrointestinales (0,5%), lesiones hipopigmentadas (0,5%) y desarrollo de lupus eritematoso (0,3%). Estos efectos adversos coinciden, también, con los más comunes publicados en la literatura^{24,298,299}. Se han comunicado, así mismo, lesiones de toxicidad ocular (queratitis/conjuntivitis), dermatitis de contacto, erupción polimorfa lumínica o infecciones^{24,299}, aunque en nuestra población no se encontró ningún caso.

Si analizamos los efectos secundarios según el tipo de fototerapia empleada, la tasa más elevada (teniendo en cuenta el número de tratamientos realizados) la presentaron los pacientes con PUVA oral (31,1%), seguido de PUVA baño manos y pies (27,7%), UVBBE (16,1%), UVA (14,3%) y PUVA oral manos y pies (12,9%). Según Martin y cols²⁹⁸, el tratamiento que más frecuentemente presentó efectos adversos fue PUVA oral, seguido de PUVA baño manos y pies, PUVA oral manos y pies y UVBBE, con valores muy similares a los nuestros.

VII.4.2. *Pacientes que presentaron efectos adversos*

En nuestra población la aparición de efectos adversos se asoció de forma significativa con el uso de PUVA oral, mientras que fue menos frecuente en los

pacientes tratados con UVBBE. Otros estudios²⁹⁸ han establecido también una mayor frecuencia de efectos secundarios con PUVA oral.

El empleo de fototerapia previa se consideró un factor protector para el desarrollo de efectos secundarios. Creemos que esto puede ser debido al hecho de conocer cuáles son las dosis más toleradas por el paciente, así como la frecuencia de las sesiones, por lo que, en muchas ocasiones, se puede prevenir el desarrollo de efectos secundarios.

Respecto al diagnóstico, la aparición de efectos adversos se asoció con micosis fungoide y mastocitosis, independientemente del tratamiento empleado. En relación a esta última, el 57,1% (4/7) de nuestros pacientes desarrolló efectos secundarios, lo que supone una tasa muy elevada. Este dato es superior a los publicados en las escasas series de la literatura, como la de Godt y cols³⁰⁰, que describen una tasa de efectos adversos del 20% en sus 20 pacientes. En la serie de Brazzelli y cols³⁰¹, de 5 pacientes con mastocitosis ninguno suspendió el tratamiento por efectos secundarios, aunque no se detalla si se presentó algún efecto adverso que no requiriese la suspensión. Prignano y cols³⁰² trataron 7 pacientes con mastocitosis, con buena respuesta, aunque tampoco hacen referencia a los posibles efectos adversos durante el tratamiento.

El 39,1% (20/51) de los episodios de micosis fungoide presentaron efectos adversos. En el estudio realizado por Ahmad y cols⁷⁴ en 40 pacientes con micosis fungoide, el 40% presentó efectos adversos, cifra muy similar a la nuestra. Según El-Mofty y cols²⁶⁷, el 25% de sus 20 pacientes con esta dermatosis desarrollaron efectos secundarios, dato parecido al de Ponte y cols²⁶⁶ (23,6% en sus 114 pacientes). La tasa más baja fue descrita por Diederer y cols⁷³, con el 16,1% de efectos adversos en sus 56 pacientes.

VII.4.3. *Descripción de los diferentes efectos adversos*

El *eritema* fue el efecto secundario más frecuente en nuestra población (54,6%), lo que coincide con la mayoría de la literatura^{155,247,298}. Su aparición fue menos común en los pacientes que habían realizado fototerapia previa, lo que puede deberse a un mejor control de las dosis y del incremento de las mismas. El *eritema* también fue más frecuente en los pacientes con fototipo II ($p=0,05$), como ya ha sido descrito previamente⁵⁵, aunque cabe señalar que la mayoría de autores no describe ninguna asociación entre fototipo y efectos adversos^{267,298,299}.

El uso de PUVA oral se asoció con la aparición de eritema, mientras que fue menos frecuente en pacientes que recibieron UVBBE, lo que coincide con la mayoría de guías de uso de fototerapia^{24,101,250}. Sin embargo, estudios en unidades de fototerapia como el de El-Mofty y cols²⁴⁷, no encontraron diferencias en el desarrollo de eritema entre UVBBE, PUVA oral o PUVA tópico. Por otro lado, el 39,2% de los pacientes con micosis fungoide desarrollaron este efecto secundario, cifra muy superior a los datos publicados por la mayoría de autores, que describen tasas inferiores al 15%^{73,74,266,267}.

Trece pacientes presentaron eritema severo, con aparición de ampollas, cuatro de ellos asociado a fármacos fototóxicos que no habían podido ser suspendidos o que el paciente había introducido por su cuenta. En estos trece pacientes fue más frecuente el empleo de PUVA oral, como ya ha sido descrito ampliamente en la literatura^{24,303}.

La aparición de *lesiones hiperpigmentadas* fue el segundo efecto secundario más frecuente. En la literatura se ha descrito tanto la aparición de lesiones hiperpigmentadas residuales como de léntigos, en todos los tipos de fototerapia^{245,304-306}, al igual que ocurrió en nuestra población. El diagnóstico de mastocitosis se asoció con la aparición de estas lesiones, aunque no hemos encontrado en la literatura datos que apoyen nuestros hallazgos, si bien, son escasas las series publicadas³⁰⁰⁻³⁰².

El *prurito* fue el tercer efecto adverso más frecuente, aunque en la mayoría de los trabajos se describe como el segundo tras el eritema^{24,247}. En relación al diagnóstico, se observó una asociación entre la dermatitis atópica y la aparición de prurito. Esto podría ser debido a que durante las primeras sesiones de tratamiento los pacientes con dermatitis atópica presentan una exacerbación de su prurito, principalmente en casos de dermatitis atópica moderada-grave y cuando no se acompañan de corticoides tópicos. Estos datos se corresponden con los publicados por Majoie y cols²⁷³, que describen un aumento en la escala de prurito VAS (escala analógica visual) durante las primeras semanas de tratamiento, tanto con UVA1 como con UVBBE. La mayoría de la literatura establece que estos pacientes experimentan con la fototerapia una disminución del prurito, siempre que se combine con corticoides tópicos y/o orales³⁰⁷.

Las *lesiones hipopigmentadas* como leucoderma, hipopigmentación en confeti o lesiones tipo vitíligo se han descrito en asociación con la fototerapia desde hace años, aunque no existen datos acerca de su frecuencia. En nuestra población sólo 3 pacientes

las presentaron, dos de los cuales eran fototipo IV, lo que coincide con la mayoría de los trabajos^{308,309}. En cuanto al tipo de fototerapia, fueron más frecuentes con PUVA oral, dato que también se refleja en la mayoría de estudios³⁰⁹⁻³¹². Por último, su aparición se asoció con el diagnóstico de vitíligo, lo que se ha descrito de forma frecuente en los últimos años^{310,312,313}.

El *dolor* es un efecto secundario raro, que se ha comunicado durante el tratamiento con fototerapia, principalmente con PUVA oral^{299,314,315}. Tres de nuestros pacientes presentaron este efecto adverso, aunque no se asoció con ninguna de las características estudiadas (sexo, edad, fototipo, tipo de fototerapia recibida o diagnóstico).

Las *molestias gastrointestinales* son un efecto secundario frecuente en los pacientes que reciben psoralenos por vía oral. Tres pacientes refirieron estos síntomas, asociados con el uso de PUVA oral y PUVA oral manos y pies, como cabría esperar. La tasa de molestias gastrointestinales entre todos los pacientes que recibieron psoralenos orales fue de 1,6%, muy inferior a las publicadas por otros autores^{24,73,299}. Un dato a señalar es que la edad media de los pacientes con esta sintomatología fue significativamente menor que la del resto. No hemos encontrado referencias acerca de este hecho, aunque pensamos que es más probable que los pacientes de mayor edad presenten mayor tolerancia debido a un uso más frecuente de protectores gástricos.

El último efecto adverso descrito fue el desarrollo de *lupus eritematoso*, confirmado por biopsia, en dos pacientes. La inducción o empeoramiento de *fotodermatitis* como la erupción polimorfa lumínica o el lupus eritematoso se ha descrito como efecto secundario poco frecuente en los pacientes que reciben fototerapia^{299,316}.

Entre los 119 episodios de tratamiento que presentaron efectos secundarios, en 25 se suspendió la fototerapia por este motivo, lo que supone el 3,8% de todos los ciclos o el 0,001% de todas las sesiones realizadas. Este dato es inferior al publicado por Martin y cols²⁹⁸, que establece una tasa de suspensión por efectos adversos del 0,05% del total de sesiones. Tanto el desarrollo de eritema como de lupus eritematoso se asociaron con la suspensión del tratamiento. Estas cifras coinciden con la mayoría de series, que establecen la aparición de eritema grave o ampollas, así como de fotodermatitis, como los principales motivos de suspensión del tratamiento^{175,298,317}.

VII.5. Motivos de suspensión de la fototerapia

VII.5.1. *Suspensión del tratamiento de forma general*

Aunque la fototerapia es una técnica terapéutica muy empleada hoy día, posee una serie de características que pueden llegar a ser una limitación a la hora de realizarla, como son la necesidad de tiempo para acudir a las sesiones y desplazarse al centro de referencia, la disponibilidad laboral, de medio de transporte, o bien, en algunos casos, la aparición de efectos secundarios importantes. Estas condiciones conllevan, en muchos casos, una falta de adherencia al tratamiento, hecho que se ha reflejado muy escasamente en la literatura, y que creemos conveniente tener en cuenta antes de decidir iniciar o no un tratamiento de este tipo.

De los 648 episodios de fototerapia iniciados, 118 (18,2%) suspendieron el tratamiento. Es difícil comparar nuestros datos con otras poblaciones, ya que existen pocos estudios acerca de la práctica clínica real en unidades de fototerapia. El-Mofty y cols²⁴⁷ describieron la eficacia de diferentes tipos de fototerapia (UVB, UVBBE, PUVA oral y UVA) en 745 pacientes con diversas dermatosis (psoriasis, vitíligo y micosis fungoide), aunque no reflejan cuántos pacientes abandonan el tratamiento y cuáles son las causas. Carvalho y cols²⁶⁵ refieren su experiencia clínica en 211 pacientes con psoriasis tratados con varios tipos de fototerapia (UVB, PUVA tópico, PUVA oral y RePUVA), aunque tampoco hacen referencia acerca del porcentaje de pacientes que abandona el tratamiento.

La causa más frecuente de suspensión fue por decisión propia (10,6%), seguida de falta de eficacia (4,4%) y efectos adversos (4%). Por tanto, observamos que la mayoría de los pacientes abandonaron el tratamiento por motivos ajenos al mismo, debido a falta de tiempo, incapacidad para desplazarse al centro o por incompatibilidad laboral; por tanto creemos que estas cuestiones deben ser planteadas al paciente en el momento en que se le propone realizar la fototerapia, para conseguir disminuir esta alta tasa de interrupción voluntaria del tratamiento.

De forma general, cabe destacar que no se asoció la suspensión del tratamiento con ninguna característica epidemiológica, clínica o terapéutica, excepto, con el diagnóstico de pitiriasis liquenoide crónica. Hasta el 41,5% de nuestros pacientes con este diagnóstico interrumpieron la fototerapia, cifra muy superior a la de otras series, como

la de Farnaghi³¹⁸ y Pavlotsky³¹⁹, que establecen tasas de suspensión entre 0 y 34%, respectivamente. Estas diferencias pueden ser debidas a que en muchos estudios únicamente se analiza la suspensión por efectos secundarios, mientras que no se tienen en cuenta aquellos pacientes que abandonan por otros motivos.

VII.5.2. *Suspensión por efectos adversos*

Se identificaron 23 pacientes (4,4%) que finalizaron la fototerapia por efectos adversos, lo que supone una tasa de 0,13% respecto al total de sesiones realizadas (16.455). El estudio llevado a cabo por Martin y cols²⁹⁸, comentado anteriormente, refleja una tasa de suspensión por efectos adversos del 0,05%, ligeramente inferior a la nuestra. La interrupción de la fototerapia por este motivo fue más frecuente en los pacientes tratados con PUVA oral, como ya ha sido descrito por otros autores^{24,298,299}.

En cuanto a los diagnósticos, fue más frecuente la suspensión en la micosis fungoide y menos común en la psoriasis en placas. Respecto a esta última, son muy pocos los estudios que incluyen los abandonos del tratamiento por efectos secundarios. El 1,5% de nuestros pacientes suspendió por este motivo, lo que resulta similar a los datos descritos por Rosón³¹⁷ y Gordon⁵⁹, que establecen cifras entre 1,2% y 2%, respectivamente. Sin embargo, otros autores como Yones y cols⁶⁰ muestran tasas de suspensión superiores, en torno al 5%.

En cuanto a la micosis fungoide, el 17,6% de nuestros pacientes suspendió por efectos adversos, tasa muy superior al resto de dermatosis estudiadas, así como al resto de estudios publicados en la literatura, que establecen cifras inferiores, entre el 0% y el 2,6%, según los autores^{73,74,266,270}.

VII.5.3. *Suspensión por falta de eficacia*

Un total de 24 (4,4%) pacientes suspendieron la fototerapia por falta de eficacia. El diagnóstico de dermatitis atópica se asoció con la suspensión por este motivo, con una tasa de suspensión del 15,8%. Al igual que hemos comentado anteriormente, son pocos los estudios que en sus resultados incluyen el abandono por este motivo. El estudio de Tzaneva y cols²⁷² refiere una tasa de abandono por falta de eficacia del 4,7%, mientras que Der Petrossian y cols³²⁰ elevan esta cifra al 8,3%. Sin embargo, la mayoría de autores no describen suspensiones por este motivo en sus series^{273,307,321,322}.

VII.5.4. *Suspensión por decisión propia*

Sesenta y nueve pacientes (10,4%) interrumpieron el tratamiento por decisión propia, lo que la sitúa como la causa más frecuente de suspensión de la fototerapia. Creemos importante analizar este dato, ya que la mayoría de la literatura no hace referencia a este motivo de suspensión, y puede ser un hecho importante a la hora de elegir o de iniciar el tratamiento con fototerapia.

Según el tipo de fototerapia empleada, fue más frecuente la suspensión por decisión propia en los pacientes tratados con UVBBE (11,7%) y menos en los que recibieron PUVA oral (6,8%). Esto puede ser debido a que los pacientes tratados con PUVA oral, por el hecho de recibir medicación oral, conceden al tratamiento mayor importancia (y por tanto, mayor adherencia) que aquellos que no reciben ninguna medicación con la fototerapia (como es el caso de UVBBE). Existen pocos datos sobre este aspecto, aunque nuestras cifras son similares a las de Yones y cols⁶⁰, que establecen tasas de suspensión por decisión del paciente del 4,6% y del 8,8% de los tratamientos con PUVA oral y UVBBE, respectivamente. Sin embargo, Rosón y cols³¹⁷ describen una tasa inversa de suspensión por esta causa, siendo del 3% en UVBBE y del 9,3% en PUVA oral.

En cuanto al diagnóstico, fue más frecuente la suspensión en la psoriasis en placas (12,9%) y menos en la micosis fungoide (1,9%). Respecto a la micosis fungoide, la mayoría de los estudios no señalan ningún caso de suspensión por decisión del paciente²⁶⁶⁻²⁶⁸, lo que se corresponde con nuestras cifras. En cuanto a la psoriasis en placas, las tasas de abandono por decisión del paciente se sitúan entre el 4,2% y el 7,9%^{59-61,317}, discretamente inferiores a las nuestras. Pensamos que las diferencias entre ambas entidades pueden ser debidas a la percepción de su enfermedad por parte del paciente. La psoriasis en placas tiene una evolución crónica, lo que implica, en muchas ocasiones, haber recibido varios tratamientos, más o menos satisfactorios, algunas veces de difícil cumplimiento, y por tanto, una valoración de cronicidad y escasa gravedad de enfermedad, que puede conllevar al abandono del tratamiento con fototerapia. Sin embargo, los pacientes con micosis fungoide conocen su condición de enfermedad maligna, así como las posibles implicaciones que puede tener el no realizar ningún tratamiento, y por tanto, es más difícil que lo abandonen.

VII.6. Hábitos de exposición solar y posibles efectos carcinogénicos de la fototerapia

VII.6.1. *Hábitos de exposición solar*

Según los datos de la Agencia Estatal de Meteorología, España es el país europeo que recibe la mayor cantidad de radiación, con una diferencia substancial. Además, también es el país que muestra mayores contrastes interregionales, lo cual no es de extrañar debido a sus diferentes condiciones climáticas y a su variada orografía³²³. Alicante es una población costera, situada a una latitud 38°, cuya temperatura media es 17,8° C, y el número de horas de sol al año es de 2.864, sólo superado por algunas provincias costeras de Andalucía e incluso superior a la mayoría de las provincias canarias³²⁴. Estas buenas condiciones climáticas favorecen la exposición solar intencionada de los pacientes, así como la no intencionada, ya que es más frecuente pasar más tiempo al aire libre.

Existen diversos grupos considerados de riesgo, por su mayor sensibilidad a la exposición solar. Entre ellos se encuentra la población pediátrica, los pacientes diagnosticados de melanoma y los pacientes que incrementan su exposición solar por diversos motivos, como aquellos que han realizado fototerapia. Estudios como el de Gómez-Moyano y cols³²⁵, en pacientes con melanoma, observaron un cambio en los hábitos de fotoprotección, comparando las costumbres antes y después del diagnóstico. Sin embargo, otros estudios han detectado que en pacientes no afectados directamente por el cáncer cutáneo, los cambios en los hábitos de fotoprotección son muy escasos³²⁶.

En España se han llevado a cabo diversas campañas educativas en la población pediátrica, como la campaña “SolSano” de Gilaberte y cols³²⁷, realizada en la población de Aragón, los estudios de Buendía y cols^{218,328} en Granada, o el estudio de Nagore y cols³²⁹ en Valencia. Este tipo de intervenciones se han demostrado efectivas tanto si se han realizado de forma presencial como por otras vías como internet³³⁰. Otros autores también han realizado propuestas para establecer y validar cuestionarios centrados en la exposición solar, como el “Cuestionario a pie de playa”, realizado en la población de Málaga, en 2009³³¹.

A pesar de todos estos trabajos, hasta la fecha no conocemos estudios acerca de la exposición solar ni los hábitos de fotoprotección en pacientes que han recibido

fototerapia. El 68,2% de nuestros pacientes refería una exposición solar incrementada, siendo la variable “estar jubilado” la más frecuente, seguida de la variable “hobbies al aire libre”. Debido a las extraordinarias condiciones climáticas de nuestra zona, comentadas anteriormente, es importante señalar estos aspectos a la hora de establecer cuál es la exposición solar. Nuestros datos están en consonancia con los del estudio de De Vries y cols²³¹, realizado en cuatro países europeos, que determinó que las intervenciones más efectivas para disminuir el cáncer cutáneo eran aquellas dirigidas a proteger al individuo durante los trabajos al aire libre, así como durante los hobbies al aire libre. Según estos autores, estas intervenciones podrían reducir hasta en un 45% el cáncer cutáneo en el año 2050.

Otro de los aspectos analizados fue el uso de fotoprotector, observando que más del 50% de los pacientes no lo aplicaba “nunca”, y sólo el 20% lo hacía “siempre”. En un estudio español realizado en población sana, en estudiantes de educación física³³², y por tanto, con gran exposición solar diaria, observaron que el 44% de los encuestados usaba fotoprotección “a veces”, y sólo el 12% “siempre”. Consideramos que, aunque este grupo es muy diferente al nuestro, principalmente en cuanto a la edad, supone también un grupo de riesgo debido a la exposición solar incrementada por su condición laboral.

En el trabajo de Gómez-Moyano y cols³²⁵, realizado en un ámbito costero similar al nuestro, el empleo de fotoprotector durante la exposición solar no intencionada era “nunca” en casi el 90% de los pacientes. Si se preguntaba acerca del uso durante la exposición solar intencionada este valor descendía al 56%. Estos datos son más parecidos a los nuestros, aunque en este caso no se trata de una población de riesgo.

Respecto al índice de factor de protección solar empleado, el más común en nuestra población fue el factor igual o superior a 50. En el estudio de Gómez-Moyano y cols³²⁵ la mayoría de sus pacientes usaba fotoprotector menor de 15, similar a los resultados de Peña-Ortega y cols³³² en los estudiantes de educación física. Creemos que esta diferencia puede estar directamente relacionada con los consejos y recomendaciones que se administran a nuestros pacientes en la consulta de fototerapia, por lo que, aunque usan el fotoprotector de forma muy limitada, cuando lo hacen usan el índice adecuado.

En resumen, tras la información transmitida por el médico y la enfermera, cabría esperar que los pacientes tratados con fototerapia disminuyeran su exposición solar y

mejoraran sus hábitos de fotoprotección, aunque como hemos observado no ha sido así. Es decir, existe una disociación entre el grado de conocimiento y las conductas adoptadas, como se ha establecido en otros estudios^{218,333}.

Por otro lado, hay que tener en cuenta el tiempo transcurrido entre la fototerapia, y por tanto, la administración de las recomendaciones de fotoprotección, y la realización de la encuesta, que era igual o superior a 3 años. La mayoría de los estudios valoran el efecto a corto plazo de las intervenciones realizadas, y no tanto, el efecto a largo plazo. En un trabajo realizado con médicos de atención primaria que llevaban a cabo intervenciones por carta y en persona se observó que, a los 3 años de seguimiento, el 80% de los pacientes que había recibido consejos directamente por el médico mantenía sus conductas³³⁴. En nuestros pacientes los resultados son diferentes, observando una exposición solar mayor de la esperada y un uso de fotoprotector escaso, contrariamente a las recomendaciones administradas. Aunque, también debemos tener en cuenta que la mayoría de nuestros pacientes tenían psoriasis, y en estos casos, siempre se recomienda la exposición solar (con fotoprotección) para mejorar las lesiones, por lo que algunos pacientes podrían haber interpretado de forma errónea las recomendaciones y aumentar la exposición solar sin fotoprotección. Por tanto, creemos que esta situación podría mejorar si las intervenciones se realizaran más frecuentemente, y no únicamente por el dermatólogo, sino también por el médico de atención primaria, y de forma tanto verbal como escrita.

VII.6.2. *Evaluación de los efectos fotocarcinogénicos de la fototerapia*

VII.6.2.1. **Pacientes que presentan lesiones fotocarcinogénicas**

Uno de los principales efectos secundarios del tratamiento con fototerapia es la capacidad de la radiación UV de inducir carcinogénesis a largo plazo. De forma experimental se ha demostrado un aumento de cáncer cutáneo tras este tratamiento, aunque los datos acerca de la incidencia y prevalencia de este tipo de tumores en la población real todavía no se conocen completamente, ya que existen pocos estudios que recojan un gran número de pacientes, y la mayoría de ellos tienen cortos periodos de seguimiento.

Así mismo, sabemos que el cáncer cutáneo es la neoplasia más común en muchos países, como Estados Unidos o Dinamarca^{335,336}, aumentando su prevalencia cada año,

lo que supone un gran impacto en la salud pública, así como en los sistemas sanitarios, debido al coste de su tratamiento. Se estima que en Estados Unidos se diagnostican un millón de casos nuevos de cáncer cutáneo cada año²¹⁵. Aunque en España también se considera la neoplasia maligna más frecuente, no existen datos acerca de su incidencia, ya que el cáncer cutáneo no melanoma no suele recogerse en los registros generales de cáncer, como queda reflejado en el último registro nacional publicado en el documento “La situación del cáncer en España, 1975-2006”, emitido por el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto Carlos III, en el año 2009²¹⁶. Además, cabe señalar, que este registro no incluye datos de la Comunidad Valenciana. Por otro lado, para realizar el registro de melanoma se creó el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo en 1997, a través de la Academia Española de Dermatología y Venereología.

En nuestro estudio hemos intentado describir las características de los pacientes que desarrollaron alguna lesión FC tras la fototerapia, incluyendo queratosis actínica, carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular. Una de las dificultades con que nos encontramos a la hora de analizar los datos es la inclusión o no de las queratosis actínica como lesión tumoral provocada por la fototerapia. Aunque la queratosis actínica se considera una lesión fotocarcinogénica, y como tal, ha sido reflejada en nuestro estudio, la mayoría de la literatura relacionada con la fotocarcinogénesis y la fototerapia establece únicamente como lesiones carcinogénicas la aparición de carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y/o melanoma.

De los 154 pacientes incluidos en el estudio, sólo 4 (2,6%) habían sido diagnosticados de alguna lesión FC antes del tratamiento con fototerapia. Por el contrario, tras la fototerapia se identificaron 32 lesiones FC (20,7%) en 23 pacientes, lo que implica un incremento de este tipo de lesiones. Debido a que no se incluyó grupo control, únicamente podemos determinar que existe un aumento de las lesiones fotocarcinogénicas después de haber recibido el tratamiento. Así mismo, dado que no existen registros de la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma en la población general en España, tampoco podemos comparar nuestros datos con la población que no ha recibido fototerapia.

VII.6.2.2. Factores clínicos, epidemiológicos y terapéuticos relacionados con la fotocarcinogénesis

Uno de los principales puntos de discusión acerca de la fotocarcinogénesis y la fototerapia es establecer si todos los tipos de fototerapia tienen el mismo potencial carcinogénico. Los primeros estudios realizados, y la mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha, hacen referencia a la fototerapia PUVA, aunque cada vez son más frecuentes los trabajos con UVBBE y UVA. En nuestra población, no hemos encontrado diferencias significativas entre los distintos tipos de fototerapia y el desarrollo de lesiones FC de forma general, si bien, esto podría deberse al número limitado de pacientes. Aunque sí se ha observado un mayor riesgo de desarrollo de lesiones fotocarcinogénicas en pacientes que recibieron PUVA oral a dosis superiores a $200\text{J}/\text{cm}^2$.

Entre los 54 pacientes tratados con PUVA oral, hemos detectado un 3,7% de CBC, un 1,8% de CEC y ningún caso de melanoma maligno. En 2012, Archier y cols³³⁷ realizaron una revisión sistemática acerca del riesgo carcinogénico de PUVA oral, analizando los principales estudios publicados^{188,193,338}, la mayoría de ellos en los años 90. Estos primeros estudios determinaron que existía un riesgo incrementado (muy variable entre los diferentes trabajos) de padecer carcinoma espinocelular y carcinoma basocelular, en la población que había recibido PUVA, frente a la población general. El riesgo de CEC entre los pacientes que recibieron PUVA se situaba entre el 1,5%³³⁸ y el 10,4%¹⁹³. El incremento de riesgo de CBC ha sido demostrado posteriormente en otros estudios, principalmente cuando se han realizado más de 100¹⁹¹ o 200¹⁹² sesiones de fototerapia, estableciendo una tasa de 2,4-9,4%^{192,193}, según las series. Atendiendo a estas cifras, nuestros datos se encuentran en el rasgo establecido.

También, en el año 2012, el Grupo de Seguimiento de PUVA, liderado por Stern y cols³³⁹, publicó los datos de seguimiento a 30 años de un grupo de 1.380 pacientes (1975-2005). En este trabajo se determinó que la incidencia de CBC y CEC en los pacientes tratados con PUVA fue significativamente superior a la de la población general (24% CBC y 25% CEC en la población que había recibido PUVA oral). Además, observaron que el riesgo de desarrollar CEC era muy superior en aquellos pacientes que realizaban más de 150 tratamientos, y que este riesgo era continuado, por lo que resulta necesario conocer cuántas sesiones o qué dosis ha acumulado el paciente

a lo largo de su vida. En nuestro estudio, hemos observado que a mayor dosis de radiación PUVA ($>200\text{J}/\text{cm}^2$), existe mayor riesgo de desarrollar lesiones FC; aunque no hemos comparado el número de sesiones, la dosis acumulada puede resultar equivalente para realizar esta comparación.

Por otro lado, el riesgo aumentado de melanoma en pacientes tratados con PUVA es más controvertido. Los estudios europeos de Lindelöf¹⁸⁸ y Bruynzeel³³⁸ no han observado un riesgo aumentado de melanoma en estos pacientes, mientras que los estudios del Grupo de Seguimiento de PUVA sí han establecido un riesgo relativo incrementado frente a la población general (0,65-1,04%)^{193,194}. Estas diferencias podrían ser debidas a un periodo de seguimiento más largo en estos últimos trabajos. En nuestra población no se detectó ningún caso de melanoma, aunque el tiempo de seguimiento es muy limitado, por lo que sería conveniente un mayor periodo de seguimiento para poder realizar comparaciones.

Por tanto, los estudios concluyen que el riesgo de CEC y de CBC en pacientes tratados con PUVA oral es discretamente superior al de la población general, sin embargo no existe el mismo acuerdo para el desarrollo de melanoma.

Respecto a la fototerapia UVB, se han realizado diversos trabajos para establecer la asociación entre cáncer cutáneo y esta fototerapia. En el metaanálisis realizado por Lee y cols¹⁰⁰, en 2005 en el que recogen 11 estudios diferentes, no se demostró un aumento de cáncer cutáneo (CBC, CEC o melanoma) en los pacientes tratados con UVB. Los estudios más amplios publicados desde el año 2004^{96,98,99} tampoco han establecido un riesgo aumentado de estas neoplasias, excepto en el caso del CBC, que parece aumentado en el estudio de Man y cols⁹⁶. En nuestro trabajo únicamente detectamos una tasa de 2,9% de CBC, y ningún caso de CEC o melanoma maligno, lo que se corresponde con los datos publicados. Un hecho que llama la atención es el limitado tiempo de seguimiento de todos los estudios de fotocarcinogénesis en pacientes tratados con UVBBE, con respecto a los estudios que versan sobre PUVA, debido principalmente a que hasta hace sólo unos años la fototerapia UVB era menos empleada y se consideraba de escaso potencial carcinogénico. Por tanto, hoy día la mayoría de los estudios establecen que no existe un aumento del riesgo de melanoma o cáncer cutáneo no melanoma en los pacientes que reciben UVB.

En nuestro estudio, entre el resto de variables analizadas se observó que la edad era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de las lesiones FC. Estos resultados eran de esperar, ya que la exposición solar acumulada debida a la edad constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de lesiones, independientemente de si han recibido fototerapia o no.

Así mismo, la variable “exposición solar incrementada” se consideró un factor de riesgo para el desarrollo de estas lesiones neoplásicas. En este grupo de pacientes la mayoría eran “jubilados” o con “hobbies al aire libre”. En el estudio de De Vries y cols³⁴⁰ los hobbies al aire libre se identificaron como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de CBC, CEC y melanoma. Estos resultados se podrían comparar con los obtenidos en nuestro estudio, si asociamos los “hobbies al aire libre” con una exposición solar aumentada.

El tabaco se consideró inicialmente una variable que podría aumentar el riesgo de lesiones carcinogénicas, aunque tras realizar el análisis no encontramos asociación. Otros autores como De Vries y cols³⁴⁰ observaron que existía un mayor riesgo de desarrollar CBC y CEC en los pacientes fumadores, si bien no se encontró una asociación estadística.

Otra de las variables incluidas fue el estado inmunológico del paciente, mediante las variables de tratamiento inmunosupresor y enfermedad grave concomitante. Aunque no encontramos diferencias significativas, creemos que es importante incluir este apartado cuando analizamos la aparición de tumores, ya sean cutáneos o de otra categoría. La mayoría de los estudios realizados sobre este aspecto se llevan a cabo en pacientes con trasplante de órgano, conociéndose que más del 40% de todas las lesiones malignas que se desarrollan en trasplantados son neoplasias cutáneas³⁴¹. En nuestro estudio se incluyó un paciente con trasplante de riñón y 7 pacientes con diversas neoplasias, si bien, ninguno de ellos desarrolló tumores cutáneos.

Por tanto, en nuestro trabajo se observó un incremento de las lesiones fotocarcinogénicas en pacientes que habían recibido fototerapia, tras cinco años de seguimiento. Entre los factores asociados se identificó la edad, el tratamiento con PUVA oral a dosis elevadas (>200J/cm²), y la exposición solar incrementada, siendo el

factor “jubilado” el más frecuente. Otras variables como el tabaco o el estado de inmunosupresión del paciente no se asociaron con el desarrollo de estas lesiones.





VIII. LIMITACIONES

El estudio realizado puede presentar algunas limitaciones, que quedan recogidas en los siguientes apartados:

1. En el caso de la psoriasis, actualmente se considera de elección para cuantificar la severidad y la respuesta obtenida el índice PASI (*Psoriasis Area Severity Index*); sin embargo, en nuestro estudio únicamente se ha medido la respuesta con las variables buena, parcial o falta de respuesta, debido a que la inclusión del PASI en la base de datos se realizó sólo a partir de 2009.

2. En la dermatitis atópica no se ha diferenciado la forma aguda de la crónica, lo que podría interferir en la respuesta obtenida, ya que se ha observado que los pacientes en fase crónica responden mejor a UVBBE que aquellos en fase aguda.

3. No se ha realizado un análisis de la respuesta obtenida en micosis fungoide en subgrupos según el estadio, aunque es conocido que los pacientes en estadios iniciales responden mejor a UVBBE que aquellos en estadios intermedios, que presentan una mejor respuesta a PUVA oral.

4. El fototipo es una característica epidemiológica importante a tener en cuenta en el tratamiento con fototerapia, sin embargo no existe hoy día un consenso único ya que se trata de una variable muy dependiente del observador.

5. El espectro de dermatosis recogidas es muy amplio, sin embargo la reducida frecuencia de algunos diagnósticos en nuestra serie de pacientes no ha permitido demostrar asociación estadística en algunas diferencias observadas.

6. En el estudio de fotocarcinogénesis no se incluyó grupo control de similares características clínicas, por lo que no se han podido comparar nuestros resultados con la población general.

7. El periodo de seguimiento de los pacientes del estudio de fotocarcinogénesis ha sido relativamente corto, por lo que un seguimiento más prolongado permitiría extraer más datos acerca de la posible fotocarcinogénesis a largo plazo.



IX. CONCLUSIONES

1. El tipo de fototerapia más frecuentemente empleada en nuestra población fue UVBBE. El diagnóstico más común fue la psoriasis en placas, seguido de lejos de la psoriasis palmo-plantar y la micosis fungoide.
2. El tratamiento con PUVA oral ha descendido a lo largo de los últimos años, aunque continúa siendo de elección en los diagnósticos de micosis fungoide, papulosis linfomatoide y mastocitosis.
3. El 80% de los pacientes atendidos alcanzó una respuesta buena o parcial de su enfermedad a la fototerapia. La dermatosis que mejor respuesta obtuvo fue la psoriasis en gotas, ya que el 94% de sus pacientes alcanzó respuesta buena o parcial. Según el tipo de fototerapia empleada, los pacientes que mejor respuesta obtuvieron fueron los tratados con UVBBE.
4. Tres de cada 100 pacientes eran menores de 18 años. La dermatosis más frecuentemente tratada con fototerapia en la población pediátrica fue la psoriasis, seguida de la dermatitis atópica y el vitíligo, al contrario que en la población adulta, en la que estos diagnósticos fueron menos frecuentes. La respuesta parcial o buena obtenida en este grupo de edad fue del 85%, discretamente superior a la alcanzada en la población adulta.
5. Una quinta parte de los pacientes tratados presentaron efectos adversos, pero tan solo el 3,5% suspendió el tratamiento por este motivo. Los pacientes tratados con PUVA oral, así como aquellos con mastocitosis o micosis fungoide presentaron mayor probabilidad de desarrollar efectos secundarios con la fototerapia.
6. Uno de cada cinco pacientes interrumpió la fototerapia; más de la mitad de ellos lo hicieron por decisión propia, y en menor medida por falta de eficacia y efectos adversos. Aunque sólo el 4% de los pacientes suspendió por falta de eficacia, este fue el principal motivo de interrupción del tratamiento en los pacientes con dermatitis atópica.
7. Respecto a los hábitos de exposición solar en el grupo del estudio de fotocarcinogénesis, se observó que más de las dos terceras partes de la población

presentaban una exposición solar incrementada, debido principalmente al hecho de estar jubilado. Además, más del 50% de los pacientes “nunca” usaba fotoprotección.

8. La aparición de lesiones fotocarcinogénicas fue más frecuentes en los pacientes de mayor edad, en aquellos con una exposición solar diaria superior a dos horas, y en los pacientes que habían recibido dosis elevadas de PUVA oral ($>200\text{J}/\text{cm}^2$).





X. ABREVIATURAS

- CBC. Carcinoma basocelular
- CEC. Carcinoma espinocelular
- CIE-10. Clasificación Internacional de Enfermedades
- DEM. Dosis eritematógena mínima
- DFM. Dosis fototóxica mínima
- EICH. Enfermedad de injerto contra huésped
- FC. Lesiones fotocarcinogénicas
- HGUA. Hospital General Universitario de Alicante
- IL. Interleucina
- INF- γ . Interferón gamma
- MOP. Metoxipsoraleno
- OMS. Organización Mundial de la Salud
- PUVA. Psoralenos asociados a radiación UVA
- QA. Queratosis actínica
- TMP. Trimetilpsoraleno
- UVBBA. Ultravioleta B de banda ancha
- UVBBE. Ultravioleta B de banda estrecha.
- UVA. Ultravioleta A.
- VHC. Virus hepatitis C.
- VIH. Virus inmunodeficiencia humana.



XI. TABLAS Y FIGURAS

Tabla V.3-1. Clasificación de los fototipos cutáneos según la susceptibilidad a la quemadura solar y la capacidad de bronceado. Adaptada de Fitzpatrick, Dermatología en Medicina General ²²⁷ .	60
Tabla V.3-2. Clasificación CIE 10 de las enfermedades cutáneas. Incluye el capítulo II (C), capítulo XII (L) y capítulo XVII (Q) ^{228,229} .	61
Tabla VI.1-1. Características clínicas y epidemiológicas de la población estudiada. ...	71
Tabla VI.1-2. Descripción de los tratamientos previos y concomitantes a la fototerapia.	73
Tabla VI.1-3. Dermatosis tratadas con fototerapia.	74
Tabla VI.1-4. Tipos de fototerapia administrada.	75
Tabla VI.1-5. Principales dermatosis tratadas con UVBBE.	77
Tabla VI.1-6. Principales dermatosis tratadas con PUVA oral.	78
Tabla VI.1-7. Dermatosis tratadas con PUVA oral manos y pies, PUVA baño manos y pies y UVA.	79
Tabla VI.1-8. Características de los principales tratamientos administrados ²⁴ .	79
Tabla VI.2-1. Descripción de la respuesta general por intención de tratamiento y por protocolo.	81
Tabla VI.2-2. Análisis de los diferentes tipos de respuesta, por intención de tratamiento, según variables clínicas, epidemiológicas y terapéuticas.	82
Tabla VI.2-3. Análisis de los diferentes tipos de respuesta, por intención de tratamiento, según diagnósticos.	83
Tabla VI.2-4. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con psoriasis en placas.	84
Tabla VI.2-5. Descripción de la respuesta obtenida según los diferentes tipos de fototerapia empleada.	85
Tabla VI.2-6. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con psoriasis palmo-plantar.	86
Tabla VI.2-7. Descripción de la respuesta clínica alcanzada con los diferentes tratamientos de fototerapia empleados en la psoriasis palmo-plantar.	86
Tabla VI.2-8. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con psoriasis en gotas.	87
Tabla VI.2-9. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con micosis fungoide, comparados con el resto de la población.	88

Tabla VI.2-10. Comparación de las respuestas obtenidas con PUVA oral frente a UVBBE en los pacientes con micosis fungoide.	88
Tabla VI.2-11. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con dermatitis atópica.	89
Tabla VI.3-1. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de la población pediátrica, comparados con la población adulta.	90
Tabla VI.3-2. Diagnósticos de la población pediátrica, comparados con la población adulta.	91
Tabla VI.3-3. Características de la fototerapia en la población pediátrica, según los diagnósticos.	92
Tabla VI.3-4. Descripción de la respuesta a fototerapia en la población pediátrica.	94
Tabla VI.4-1. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes que desarrollaron efectos adversos.	97
Tabla VI.4-2. Principales dermatosis de los pacientes que desarrollaron efectos adversos.	98
Tabla VI.4-3. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes que presentaron eritema.	99
Tabla VI.4-4. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes que presentaron lesiones hiperpigmentadas.	100
Tabla VI.4-5. Suspensión del tratamiento según los efectos adversos.	103
Tabla VI.5-1. Descripción epidemiológica, clínica y terapéutica de los pacientes que suspendieron el tratamiento.	105
Tabla VI.5-2. Descripción de la suspensión del tratamiento según los diagnósticos clínicos.	105
Tabla VI.5-3. Descripción epidemiológica, clínica y terapéutica de los pacientes que suspendieron el tratamiento por efectos secundarios.	106
Tabla VI.5-4. Descripción de la suspensión por efectos adversos según diagnóstico clínico.	107
Tabla VI.5-5. Descripción epidemiológica, clínica y terapéutica de los pacientes que suspendieron el tratamiento por falta de eficacia.	107
Tabla VI.5-6. Descripción epidemiológica, clínica y terapéutica de los pacientes que suspendieron el tratamiento por decisión propia.	108
Tabla VI.5-7. Descripción de la suspensión del tratamiento por decisión propia según los diagnósticos clínicos.	109

Tabla VI.6-1. Características epidemiológicas y clínicas de la población del estudio.	111
Tabla VI.6-2. Descripción de las comorbilidades en la población estudiada.....	112
Tabla VI.6-3. Descripción de los tratamientos inmunosupresores en la población estudiada.	113
Tabla VI.6-4. Características de la fototerapia administrada a los pacientes incluidos en el estudio.....	113
Tabla VI.6-5. Variables que determinan una exposición solar incrementada.....	114
Tabla VI.6-6. Descripción de la dosis y del número de sesiones de cada tipo de fototerapia en los pacientes que presentaron lesiones fotocarcinogénicas.	119
Tabla VI.6-7. Incidencia de lesiones fotocarcinogénicas según el tipo de fototerapia administrada.	119
Tabla VI.6-8. Factores relacionados con el desarrollo de lesiones fotocarcinogénicas, incluyendo queratosis actínica, carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular.	122
Figura II.2-1. Espectro electromagnético dividido en las principales regiones de longitud de onda. Adaptado de Höningsmann, <i>Dermatology</i> ¹⁶	10
Figura VI.1-1. Número de tratamientos de fototerapia realizados por cada paciente durante el periodo de estudio (siete años).	70
Figura VI.1-2. Número de episodios de fototerapia registrados por año.	71
Figura VI.1-3. Número de tratamientos de cada tipo de fototerapia por año.....	76
Figura VI.4-1. Frecuencia (%) de los diferentes efectos adversos (n=119).....	95
Figura VI.4-2. Frecuencia (%) de efectos adversos según el tipo de fototerapia.....	96
Figura VI.4-3. Motivos de suspensión del tratamiento en los pacientes que presentaron efectos secundarios.	102
Figura VI.5-1. Descripción de los pacientes que iniciaron y suspendieron el tratamiento.	104
Figura VI.6-1. Tiempo de exposición solar diario.	115
Figura VI.6-2. Uso de fotoprotección y factor de protección solar (FPS) utilizado según el tiempo de exposición.	116
Figura VI.6-3. Descripción de la frecuencia de empleo de fotoprotector.	117
Figura VI.6-4. Factor de protección solar (FPS) empleado según el uso del mismo (ocasional o siempre).....	117



XII. BIBLIOGRAFIA

1. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:343-50.
2. Lapolla W, Yentzer B, Bagel J, Halvorson C, Feldman S. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:936-49.
3. Göring HD. In memorian: Niels Ryberg Finsen. *Hautarzt.* 2004;55:7353-5.
4. Goeckerman WH. Treatment of psoriasis. *North West Med.* 1925;24:229-31.
5. Fischer T. UV-light treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1976;56:473-9.
6. Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1981;76:359-62.
7. Diffey BL, Farr PM. An appraisal of ultraviolet lamps used for the phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1987;117:49-56.
8. van Weelden H, Young E, van der Leun JC. Therapy of psoriasis: comparison of photochemotherapy and several variants of phototherapy. *Br J Dermatol.* 1980;103:1-9.
9. van Weelden H, De La Faille HB, Young E, van der Leun JC. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988;119:11-9.
10. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schöpf E. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:225-30.
11. El Mofty AM. A preliminary clinical report on the treatment of leukoderma with Ammi majus linn. *J R Egypt Med Assn.* 1948;31:651-5.
12. Bethea D, Fullmer B, Syed S, Seltzer G, Tiano J, Rischko C et al. Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine. *J Dermatol Sci.* 1999;19:78-88.
13. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and long wave ultraviolet light. *N Engl J Med.* 1974;291:1207-11.
14. Fischer T, Alsins J. Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps. *Acta Derm Venereol.* 1976;56:383-90.
15. Hönigsmann H. Photodermatology. *Eur J Dermatol.* 2009;19:658-62.
16. Hönigsmann H, Schwarz T. Ultraviolet Therapy. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology.* 2º ed. España. Elsevier. 2008; 2053-69.
17. Kochevar I, Taylor C, Krutmann J. Fundamentos de fotobiología y de fotoimmunología cutáneas. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.* 7ª ed. Buenos Aires. Médica Panamerica. 2009; 797-809.

18. Tsai MH, Aki R, Amoh Y, Hoffman RM, Katsuoka K, Kimura H et al. GFP-fluorescence-guided UVC irradiation inhibits melanoma growth and angiogenesis in nude mice. *Anticancer Res.* 2010;30:3291-4.
19. Kim SC, Park SS, Lee YJ. Effect of UV irradiation on colorectal cancer cells with acquired TRAIL resistance. *J Cell Biochem.* 2008;104:1172-80.
20. Dean SJ, Petty A, Swift S, McGhee JJ, Sharma A, Shah S et al. Efficacy and safety assessment of a novel ultraviolet C device for treating corneal bacterial infections. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2011;39:156-63.
21. Dai T, Tegos GP, Rolz-Cruz G, Cumbie WE, Hamblin MR. Ultraviolet C inactivation of dermatophytes: implications for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2008;158:1239-46.
22. Bandow GD, Koo JY. Narrow-band ultraviolet B radiation: a review of the current literature. *Int J Dermatol.* 2004;43:555-61.
23. Suh KS, Kang JS, Baek JW, Kim TK, Lee JW, Jeon YS et al. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy in recalcitrant skin diseases. *Ann Dermatol.* 2010;22:1-8.
24. Carrascosa JM, Gardeazabal J, Pérez-Ferriols A, Alomar A, Manrique P, Jones-Caballero M et al. Documento de consenso sobre fototerapia: terapias PUVA y UVB de banda estrecha. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:635-58.
25. Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IH, Lim HW. Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol.* 2008;84:450-62.
26. Norval M, Cullen AP, de Gruijl FR, Longstreth J, Takizawa Y, Lucas RM et al. The effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change. *Photochem Photobiol Sci.* 2007;6:232-51.
27. British Photodermatology Group. An appraisal of narrowband (TL-01) UVB phototherapy. *British Photodermatology Group Workshop Report (April 1996).* *Br J Dermatol.* 1997;137:327-30.
28. Krutmann J, Morita A. Fotomedicina terapéutica: fototerapia. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.* 7ª ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana. 2009:2243-9.
29. Hruza LL, Pentland AP. Mechanism of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol.* 1993;100:35-41.
30. Ullrich SE, Schmitt DA. The role of cytokines in UV-induced systemic immune suppression. *J Dermatol Sci.* 2000;23:10-2.
31. Rivas JM, Ullrich SE. Systemic suppression of delayed-type hypersensitivity by supernatants from UV-irradiated keratinocytes. An essential role for keratinocyte-derived IL-10. *J Immunol.* 1992;149:3865-71.

32. Kripke ML, Cox PA, Alas LG, Yarosh DB. Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UVB-irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:7516-20.
33. Morita A, Krutmann J. Ultraviolet A radiation-induced apoptosis. *Methods Enzymol*. 2000;319:302-9.
34. Yamauchi R, Morita A, Yasuda Y, Grether-Beck S, Klotz LO, Tsuji T et al. Different susceptibility of malignant versus nonmalignant human T cells toward ultraviolet A-1 radiation-induced apoptosis. *J Invest Dermatol*. 2004;122:477-83.
35. Glaser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Harder J, Schroder JM et al. UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1117-23.
36. Yoshimura M, Namura S, Akamatsu H, Horio T. Antimicrobial effects of phototherapy and photochemotherapy in vivo and in vitro. *Br J Dermatol*. 1996;135:528-32.
37. Dotterud LK, Wilsgaard T, Vorland LH, Falk ES. The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Int J Circumpolar Health*. 2008;67:254-60.
38. Godar DE, Lucas AD. Ultraviolet-A1 (340-400nm)-mediated receptor and cytokine changes of transformed lymphocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21:23-31.
39. Godar DE. UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways. *J Invest Dermatol*. 1999;112:3-12.
40. Mempel M, Schmidt T, Boeck K, Brockow K, Stachowitz S, Fesq H et al. Changes in collagen I and collagen III metabolism in patients with generalized atopic eczema undergoing medium-dose ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol*. 2000;142:473-80.
41. Grewe M, Gyufko K, Schöpf E, Krutmann J. Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema. *Lancet*. 1994;343:25-6.
42. Grabbe J, Welker P, Humke S, Grewe M, Schöpf E, Henz BM et al. High-dose ultraviolet A1 (UVA1), but not UVA/UVB therapy, decreases IgE-binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 1996;107:419-22.
43. Averbeck D. Recent advances in psoralen phototoxicity mechanism. *Photochem Photobiol*. 1989;50:859-82.
44. Dall'Acqua F. Furocoumarin photochemistry and its main biological implications. In: Hönigsmann H, Stingl G, eds. *Current Problems in Dermatology. Therapeutic Photomedicine*. Basel: Karger. 1986:137-63.
45. Gasparro FP. The role of PUVA in the treatment of psoriasis. *Photobiology issues related to skin cancer incidence*. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:337-48.
46. Hönigsmann H. Skin diseases in Europe. *Photodermatology*. *Eur J Dermatol*. 2009;19:658-62.

47. Zanolli M. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004;22:397-406.
48. Carrascosa JM, López-Estebanz JL, Carretero G, Daudén E, Ferrándiz C, Vidal D et al. Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Documento de consenso de fototerapia en psoriasis del Grupo Español de Psoriasis: ultravioleta B de banda estrecha (UVBBE), láser y fuentes monocromáticas de excímeros y terapia fotodinámica. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:175-86.
49. Gibbs NK, Traynor NJ, MacKie RM, Campbell I, Johnson BE, Ferguson J. The phototumorigenic potential of broad-band (270-350 nm) and narrow-band (311-313 nm) phototherapy sources cannot be predicted by their edematogenic potential in hairless mouse skin. *J Invest Dermatol.* 1995;104: 359-63.
50. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:893-900.
51. Storbeck K, Hölzle E, Schürer N, Lehmann P, Plewig G. Narrow-band UVB (311 nm) versus conventional broad-band UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:227-31.
52. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol.* 1997;133:1514-22.
53. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol.* 2008;26:464-76.
54. Feldman SR, Garton R, Averett W, Balkrishnan R, Vallee J. Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: considerations of efficacy, safety and cost. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4:1525-33.
55. Carrascosa JM, Bigatà X. UVBterapia de banda estrecha: experiencia en la práctica clínica y factores predictivos de respuesta. *Actas Dermosifiliogr.* 2000;91:555-62.
56. Picot E, Meunier L, Picot-Debeze MC, Peyron JL, Meynadier J. Treatment of psoriasis with a 311-nm UVB lamp. *Br J Dermatol.* 1992;127:509-12.
57. Dawe RS. A quantitative review of studies comparing the efficacy of narrow-band and broad band ultraviolet B for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;149:655-80.
58. Van Weelden H, Baart de la Faille H, Young E, van der Leun JC. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1990;70:212-5.
59. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:728-32.

60. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol.* 2006;142:836-42.
61. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:325-8.
62. Gambichler T. Management of atopic dermatitis using photo(chemo)therapy. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:197-203.
63. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobe H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:106-12.
64. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;357:2012-6.
65. Collins P, Ferguson J. Narrowband (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Br J Dermatol.* 1995;133:653-5.
66. George SA, Bilsland DJ, Johnson BE, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1993;128:49-56.
67. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol.* 1997;133:1525-8.
68. 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;42:245-53.
69. Carrascosa JM, Sabat M, Ferrándiz C. Terapia combinada con UVB terapia de banda estrecha y calcipotriol en el vitiligo. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2001;30:293-8.
70. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol.* 2004;140:677-83.
71. Milstein HJ, Vonderheid EC, Van Scott EJ, Johnson WC. Home ultraviolet phototherapy of early mycosis fungoides: preliminary observations. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:355-62.
72. Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:39-50.
73. Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, Toonstra J, van Vloten WA. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:215-9.

74. Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, Collins P. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:413-7.
75. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer.* 2006;42:1014-30.
76. Gambichler T, Breuckmann F, Boms S, Altmeyer P, Kreuter A. Narrowband UVB phototherapy in skin conditions beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:660-70.
77. Collins P, Ferguson J. Narrow-band UVB (TL-01) phototherapy: an effective preventative treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol.* 1995;132:956-63.
78. Gupta G, Man I, Kemmett D. Hydroa vacciniforme: A clinical and follow-up study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:208-13.
79. Bilsland D, George SA, Gibbs NK, Aitchison T, Johnson BE, Ferguson J. A comparison of narrow band phototherapy (TL-01) and photochemotherapy (PUVA) in the management of polymorphic light eruption. *Br J Dermatol.* 1993;129:708-12.
80. Taneja A, Taylor CR. Narrow-band UVB for lichen planus treatment. *Int J Dermatol.* 2002;41:282-3.
81. Rivard J, Lim HW. Ultraviolet phototherapy for pruritus. *Dermatol Ther.* 2005;18:344-54.
82. Samson Yashar S, Gielczyk R, Scherschun L, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B treatment for vitiligo, pruritus, and inflammatory dermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19:164-8.
83. Carrascosa JM, Mangas C, Ferrándiz C. Terapia UVB de banda estrecha en prurigo nodular. *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94:294-9.
84. Ko MJ, Yang JY, Wu HY, Hu FC, Chen SI, Tsai PJ et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uraemic pruritus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2011;165:633-9.
85. Aydogan K, Karadogan SK, Tunali S, Saricaoglu H. Narrowband ultraviolet B (311 nm, TL01) phototherapy in chronic ordinary urticaria. *Int J Dermatol.* 2012;51:98-103.
86. Berroeta L, Clark C, Ibbotson SH, Ferguson J, Dawe RS. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:97-8.
87. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter CG, Church MK, Gimenez-Arnau A et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2009;64:1417-26.
88. Inui S, Nishida Y, Itami S, Katayama I. Disseminated granuloma annulare responsive to narrowband ultraviolet B therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:533-4.

89. Pirkhammer D, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2000;143:964-8.
90. Bayramgürler D, Demirsoy EO, Aktürk AŞ, Kıran R. Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27:325-7.
91. Bayramgürler D, Apaydin R, Cetiner D, Zincirci C. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for acquired perforating dermatosis. *Australas J Dermatol.* 2003;44:76-8.
92. Grundmann-Kollmann M, Martin H, Ludwig R, Klein S, Boehncke WH, Hoelzer D et al. Narrowband UV-B phototherapy in the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Transplantation.* 2002;74:1631-4.
93. Misago N, Narisawa Y, Matsubara S, Hayashi S. HIV-associated eosinophilic pustular folliculitis: successful treatment of a Japanese patient with UVB phototherapy. *J Dermatol.* 1998;25:178-84.
94. Evers AW, Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J, Van de Kerkhof PC, Kraaimaat FW et al. Itch and scratching as predictors of time to clearance of psoriasis with narrow-band ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol.* 2009;161:542-6.
95. Calzavara-Pinton PG, Zane C, Candiago E, Facchetti F. Blisters on psoriatic lesions treated with TL-01 lamps. *Dermatology.* 2000;200:115-9.
96. Man I, Crombie IK, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol.* 2005;152:755-7.
97. Black RJ, Gavin AT. Photocarcinogenic risk of narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol.* 2006;154:566-7.
98. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 2008;159:931-5.
99. Weischer M, Blum A, Eberhard F, Röcken M, Berneburg M. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol.* 2004;84:370-4.
100. Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2005;44:355-60.
101. Ibbotson SH, Bilslund D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol.* 2004;151:283-97.
102. Meola T, Soter NA, Ostreicher R, Sanchez M, Moy JA. The safety of UVB phototherapy in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:216-20.

103. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:727-9.
104. Krutmann J, Schopf E. High-dose-UVA1 phototherapy: a novel and highly effective approach for the treatment of acute exacerbation of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl.* 1992;176:120-2.
105. Abeck D, Schmidt T, Fesq H, Strom K, Mempel M, Brockow K et al. Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:254-7.
106. Gillery P, Serpier H, Polette M, Bellon G, Clavel C, Wegrowski Y et al. Gamma-interferon inhibits extracellular matrix synthesis and remodeling in collagen lattice cultures of normal and scleroderma skin fibroblasts. *Eur J Cell Biol.* 1992;57:244-53.
107. Plettenberg H, Stege H, Megahed M, Ruzicka T, Hosokawa Y, Tsuji T et al. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:47-50.
108. Zane C, Leali C, Airò P, De Panfilis G, Pinton PC. "High-dose" UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:629-33.
109. Baron ED, Stevens SR. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther.* 2003;16:303-10.
110. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, von Kobyletzki G, Freitag M et al. Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:21-6.
111. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:440-7.
112. Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, Gerritsen RM, de Jong EM. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:1017-30.
113. Kerscher M, Meurer M, Sander C, Volkenandt M, Lehmann P, Plewig G et al. PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol.* 1996;132:1280-2.
114. Kerscher M, Dirschka T, Volkenandt M. Treatment of localised scleroderma by UVA1 phototherapy. *Lancet.* 1995;346:1166.
115. Su O, Onsun N, Onay HK, Erdemoglu Y, Ozkaya DB, Cebeci F et al. Effectiveness of medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in localized scleroderma. *Int J Dermatol.* 2011;50:1006-13.

116. Rose RF, Turner D, Goodfield MJ, Goulden V. Low-dose UVA1 phototherapy for proximal and acral scleroderma in systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009;25:153-5.
117. Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A. Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:786-91.
118. Kreuter A, Jansen T, Stücker M, Herde M, Hoffmann K, Altmeyer P et al. Low-dose ultraviolet-A1 phototherapy for lichen sclerosus et atrophicus. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:30-2.
119. Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:343-7.
120. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Happe M, Bacharach-Buhles M, Hoffmann K et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:251-5.
121. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Gruss C, Gottlober P, Peter RU, Kerscher M. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment re- sponds to UVA1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:134-6.
122. Ziemer M, Thiele JJ, Gruhn B, Elsner P. Chronic cutaneous graft-versus-host disease in two children responds to UVA1 therapy: improvement of skin lesions, joint mobility, and quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:318-9.
123. Wetzig T, Sticherling M, Simon JC, Hegenbart U, Niederwieser D, Al-Ali HK. Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:515-9.
124. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Grazziotin TC, Ring J, Eberlein B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24:19-23.
125. Schnopp C, Tzaneva S, Mempel M, Schulmeister K, Abeck D, Tanew A. UVA1 phototherapy for disseminated granuloma annulare. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21:68-71.
126. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. UVA1 phototherapy for treatment of necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:235-8.
127. Rucker BU, Häberle M, Koch HU, Bocionek P, Schriever KH, Hornstein OP. Ultraviolet light hardening in polymorphous light eruption- a controlled study comparing different emission spectra. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1991;8:73-8.
128. McGrath H Jr. Ultraviolet-A1 irradiation decreases clinical disease activity and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:129-35.

129. Stege H, Schöpf E, Ruzicka T, Krutmann J. High-dose UVA1 for urticaria pigmentosa. *Lancet*. 1996;347:64.
130. von Kobyletzki G, Kreuter JA, Nordmeier R, Stücker M, Altmeyer P. Treatment of idiopathic mucinosis follicularis with UVA1 cold light phototherapy. *Dermatology*. 2001;201:76-7.
131. Plötz SG, Abeck D, Seitzer U, Hein R, Ring J. UVA1 for hypereosinophilic syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2000;80:221.
132. Schmidt T, Abeck D, Boeck K, Mempel M, Ring J. UVA1 irradiation is effective in treatment of chronic vesicular dyshidrotic hand eczema. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:318-19.
133. Hannuksela-Svahn A, Grandal OJ, Thorstensen T, Christensen OB. UVA1 for treatment of keloids. *Acta Derm Venereol*. 1999;79:490.
134. Schaller M, Romiti R, Wollenberg A, Prinz B, Woerle B. Improvement of cutaneous manifestations in POEMS syndrome after UVA1 photo-therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:969-70.
135. Calzavara Pinton P, Capezzeri R, Zane C, De Panfilis G. Medium-dose ultraviolet A1 therapy for pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:410-14.
136. Herbst RA, Vogelbruch M, Ehnis A, Kiehl P, Kapp A, Weiss J. Combined ultraviolet A1 radiation and acitretin therapy as a treatment option for pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol*. 2000;142:574-5.
137. Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol*. 2003;148:626-37.
138. Graefe T, Konrad H, Barta U, Wollina U, Elsner P. Successful ultraviolet A1 treatment of cutaneous sarcoidosis. *Br J Dermatol*. 2001;145:354-5.
139. Rivard J, Janiga J, Lim HW. Tacrolimus ointment 0.1% alone and in combination with medium-dose UVA1 in the treatment of palmar or plantar psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:505-10.
140. Roussaki-Schulze AV, Kouskoukis C, Klimi E, Zafiriou E, Galanos A, Rallis E. Calcipotriol monotherapy versus calcipotriol plus UVA1 versus calcipotriol plus narrow-band UVB in the treatment of psoriasis. *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31:169-74.
141. Sterenborg HJ, van der Leun JC. Tumorigenesis by a long wavelength UV-A source. *Photochem Photobiol*. 1990;51:325-30.
142. Runger TM. Role of UVA in the pathogenesis of melanoma and non-melanoma skin cancer. A short review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999;15:212-16.
143. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:837-46.

144. Kerscher M, Lehmann P, Plewig G. PUVA bath therapy. Indications and practical implementation. *Hautarzt*. 1994;45:526-8.
145. Collins P, Wainwright NJ, Amorim I, Lakshmiopathi T, Ferguson J. 8-MOP PUVA for psoriasis: a comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen with a skin-type approach. *Br J Dermatol*. 1996;135:248-54.
146. Salo O, Lassus A, Taskinen J. Trioxsalen bath plus UVA treatment of psoriasis. Plasma concentration of the drug and clinical results. *Acta Derm Venereol*. 1981;61:551-4.
147. Lüftl M, Degitz K, Plewig G, Röcken M. Psoralen bath plus UV-A therapy. Possibilities and limitations. *Arch Dermatol*. 1997;133:1597-603.
148. Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, Krutmann J. Cream PUVA photochemotherapy. *Hautarzt*. 1997;48:89-93.
149. Steinmeyer K, Grundmann-Kollmann M, Podda M, Kaufmann R. Treatment of plaque-type psoriasis with cream-PUVA therapy. *Hautarzt*. 2001;52:885-7.
150. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group. *Br J Dermatol*. 2000;142:22-31.
151. Pozo-Román T, González-López A, Velasco-Vaquero ME, Núñez-Cabezón M. Psoralen cream plus ultraviolet A photochemotherapy (PUVA cream): our experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:136-42.
152. Carrascosa JM, Plana A, Ferrándiz C. Eficacia y seguridad en terapia con psoralen-UVA (PUVA) tópica en psoriasis palmoplantar. Experiencia en una serie de 48 pacientes. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:418-25.
153. Lowe NJ, Weingarten D, Bourget T, Moy LS. PUVA therapy for psoriasis: comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14:754-60.
154. Koulu L, Jansén CT. Skin photosensitizing and Langerhans' cell depleting activity of topical (bath) PUVA therapy: comparison of trimethylpsoralen and 8-methoxypsoralen. *Acta Derm Venereol*. 1983;63:137-41.
155. Rodríguez-Granados MT, Carrascosa JM, Gárate T, Gómez-Díez S, Guimaraens-Juantorena D. Documento de consenso sobre la modalidad terapéutica del baño-PUVA. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:164-70.
156. Gruss C, Behrens S, Von Kobyletzki G, Reuther T, Husebo L, Altmeyer P et al. Effects of water temperature on photosensitization in bath-PUVA therapy with 8-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1998;14:145-7.
157. Radenhausen M, Tebbe B, Orfanos C. Shower PUVA: a new possibility for topical PUVA therapy. Phototoxicity in relation to shower time, water temperature and skin type. *Hautarzt*. 1999;50:728-32.

158. Collins P, Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992;127:392-5.
159. Benedetto AV, Roenigk HH Jr. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis. *J Am Osteopath Assoc.* 1976;75:885-92.
160. Calzavara-Pinton PG, Ortel B, Hönigsmann H, Zane C, De Panfilis G. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology.* 1994;189:256-9.
161. Radakovic S, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Failure of short-term psoralen and ultraviolet A light maintenance treatment to prevent early relapse in patients with chronic recurring plaque-type psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25:90-3.
162. Morison WL. Phototherapy and photochemotherapy. *Adv Dermatol.* 1992;7:255-70.
163. van de Kerkhof PC, de Rooij MJ. Multiple squamous cell carcinomas in a psoriatic patient following high-dose photochemotherapy and cyclosporin treatment: response to long-term acitretin maintenance. *Br J Dermatol.* 1997;136:275-8.
164. Gilchrest BA, Parrish JA, Tanenbaum L, Haynes HA, Fitzpatrick TB. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer.* 1976;38:683-9.
165. Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:39-50.
166. Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hönigsmann H. Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995;9:1077-88.
167. Trautinger F. Phototherapy of mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27:68-74.
168. Weber F, Schmuth M, Sepp N, Fritsch P. Bath-water PUVA therapy with 8-methoxypsoralen in mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:329-32.
169. Atherton DJ, Carabott F, Glover MT, Hawk JL. The role of psoralen photochemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescents. *Br J Dermatol.* 1988;118:791-5.
170. Sheehan MP, Atherton DJ, Norris P, Hawk J. Oral psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: an update. *Br J Dermatol.* 1993;129:431-6.
171. Uetsu N, Horio T. Treatment of persistent severe atopic dermatitis in 113 Japanese patients with oral psoralen photo-chemotherapy. *J Dermatol.* 2003;30:450-7.
172. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Shea C, Pathak MA. Photochemotherapy of vitiligo. Use of orally administered psoralens and a high-intensity long-wave ultraviolet light system. *Arch Dermatol.* 1976;112:1531-4.

173. Kenney JA Jr. Vitiligo treated by psoralens. A long-term follow-up study of the permanency of repigmentation. *Arch Dermatol.* 1971;103:475-80.
174. Shaffrali F, Gawkrödger D. Management of vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:575-9.
175. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol.* 2007;143:578-84.
176. Hönigsmann H. Mechanisms of phototherapy and photochemotherapy for photodermatoses. *Dermatol Ther.* 2003;16:23-7.
177. Murphy GM, Logan RA, Lovell CR, Morris RW, Hawk JLM, Magnus IA. Prophylactic PUVA and UVB therapy in polymorphic light eruption, a controlled trial. *Br J Dermatol.* 1987;116:531-8.
178. Fesq H, Ring J, Abeck D. Management of polymorphous light eruption: clinical course, pathogenesis, diagnosis and intervention. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:399-406.
179. Parrish JA, Jaenicke KF, Morison WL, Momtaz K, Shea C. Solar urticaria: treatment with PUVA and mediator inhibitors. *Br J Dermatol.* 1982;106:575-80.
180. Roelandts R. Diagnosis and treatment of solar urticaria. *Dermatol Ther.* 2003;16:52-6.
181. Dawe RS, Ferguson J. Diagnosis and treatment of chronic actinic dermatitis. *Dermatol Ther.* 2003;16:45-51.
182. Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije ME, Cortes-Franco R, Domínguez-Soto L. Diagnosis and treatment of actinic prurigo. *Dermatol Ther.* 2003;16:40-4.
183. Morison WL, Marwaha S, Beck L. PUVA-induced phototoxicity: incidence and causes. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:183-5.
184. Hönigsmann H, Szeimies RM, Knobler R. Fotoquimioterapia y terapia fotodinámica. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.* 7ª ed. Buenos Aires. Médica Panamerica. 2009; 2249-62.
185. Stern RS. Actinic degeneration and pigmentary change in association with psoralen and UVA treatment: a 20-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:61-7.
186. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.* 2002;138:1462-70.
187. Stern S, Laird N. The Photochemotherapy follow-up study. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer.* 1994;73:2759-64.
188. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol.* 1999;141:108-12.

189. Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;121:252-8.
190. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (Psoralen) and UV-A radiation (PUVA). *Arch Dermatol.* 1998;134:1582-5.
191. Stern RS, Liebman EJ, Väkevä L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1278-84.
192. Stern RS. Putting iatrogenic risk in perspective: basal cell cancer in PUVA patients and Australians. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2315-6.
193. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N England J Med.* 1997;336:1041-5.
194. Stern RS; PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:755-61.
195. Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:69-75.
196. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol.* 1994;130:246-55.
197. Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, Heneghan MK, Jorgensen C. Sun exposure and risk of melanoma. *Arch Dis Child.* 2006;91:131-8.
198. Ersoy-Evans S, Altaykan A, Sahin S, Kölemen F. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:599-605.
199. Pasić A, Ceović R, Lipozencić J, Husar K, Susić SM, Skerlev M et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:71-7.
200. Ferahbas A, Utas S, Ulas Y, Kontas O, Karakukcu M, Arseven V. Narrow band UVB treatment for a child with mycosis fungoides. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:302-3.
201. Kim HS, Kim GM, Kim SY. Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrowband ultraviolet B phototherapy. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:306-8.
202. Can B, Turkoglu Z, Kavala M, Zindanci I, Kural E. Successful treatment of generalized childhood Schamberg's disease with narrowband ultraviolet B therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27:216-8.
203. Tay YK, Morelli J, Weston WL. Experience with UVB phototherapy in children. *Pediatr Dermatol.* 1996;13:406-9.
204. Hussein MR. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol.* 2005;32:191-205.

205. de Gruijl FR. Photocarcinogenesis: UVA vs UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002;15:316-20.
206. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B.* 2001;63:8-18.
207. Black HS, de Gruijl FR, Forbes PD, Cleaver JE, Ananthaswamy HN, de Fabo EC et al. Photocarcinogenesis: an overview. *J Photochem Photobiol B.* 1997;40:29-47.
208. Lamore SD, Wondrak GT. UVA causes dual inactivation of cathepsin B and L underlying lysosomal dysfunction in human dermal fibroblasts. *J Photochem Photobiol B.* 2013;123:1-12.
209. Sparrow LE, Eldon MJ, English DR, Heenan PJ. p16 and p21WAF1 protein expression in melanocytic tumors by immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol.* 1998;20:255-61.
210. Hodges A, Smoller BR. Immunohistochemical comparison of p16 expression in actinic keratoses and squamous cell carcinomas of the skin. *Mod Pathol.* 2002;15:1121-5.
211. Ping XL, Ratner D, Zhang H, Wu XL, Zhang MJ, Chen FF et al. PTCH mutations in squamous cell carcinoma of the skin. *J Invest Dermatol.* 2001;116:614-6.
212. Delehedde M, Cho SH, Sarkiss M, Brisbay S, Davies M, El-Naggar AK et al. Altered expression of bcl-2 family member proteins in nonmelanoma skin cancer. *Cancer.* 1999;85:1514-22.
213. Spencer JM, Kahn SM, Jiang W, DeLeo VA, Weinstein IB. Activated ras genes occur in human actinic keratoses, premalignant precursors to squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1995;131:796-800.
214. van Kranen HJ, de Gruijl FR. Mutations in cancer genes of UV-induced skin tumors of hairless mice. *J Epidemiol.* 1999;9:58-65.
215. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:678-83.
216. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009.
217. Armstrong BK, Kricher A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res.* 1993;3:395-401.
218. Buendía-Eisman A, Fetiche-Fernández E, Muñoz-Negro JE, Cabrera-León A, Serrano-Ortega S. Evaluación de un programa de intervención escolar para la modificación del comportamiento ante la exposición solar. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:332-44.
219. Jemec GB. Primary prevention of malignant melanoma: to know may not be enough. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:799-800.

220. Smith BJ, Ferguson C, McKenzie J, Bauman A, Vita P. Impacts from repeated mass media campaigns to promote sun protection in Australia. *Health Promot Int.* 2002;17:51-60.
221. Jorgensen CM. Scientific recommendations and human behaviour: sitting out in the sun. *Lancet.* 2002;360:351-2.
222. National Institutes of Health summary of the Consensus Development Conference on Sunlight, Ultraviolet Radiation, and the Skin. Consensus Development Panel. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:608-12.
223. Schmitz S, Garbe C, Tebbe B, Orfanos CE. Long-wave ultraviolet radiation (UVA) and skin cancer. *Hautarzt.* 1994;45:517-25.
224. Pugashetti R, Koo J. Phototherapy in pediatric patients: choosing the appropriate treatment option. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:115-20.
225. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Carlino A, Honigsmann H, De Panfilis G. Phototesting and phototoxic side effects in bath PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:657-9.
226. REAL DECRETO 63/1995, de 20 de enero, sobre ordenación de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud.
227. Young AR, Wlaker SL. Efectos cutáneos agudos y crónicos de la radiación ultravioleta. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.* 7ª ed. Buenos Aires. Médica Panamerica. 2009; 409-15.
228. CIE-10. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps-2010/basic_search/cie10_basic_search.html#.
229. CIE-10. AEDV. http://www.aedv.es/ficheros/CIE_10.v2.1-6.
230. World Health Organization. *Global solar UV index: a practical guide.* Geneva: World Health Organization, 2002.
231. de Vries E, Arnold M, Altsitsiadis E, Trakatelli M, Hinrichs B, Stockfleth E et al; EPIDERM Group. Potential impact of interventions resulting in reduced exposure to ultraviolet (UV) radiation (UVA and UVB) on skin cancer incidence in four European countries, 2010-2050. *Br J Dermatol.* 2012;167:53-62.
232. Diepgen TL, Fartasch M, Drexler H, Schmitt J. Occupational skin cancer induced by ultraviolet radiation and its prevention. *Br J Dermatol.* 2012;167:76-84.
233. Glanz K, Yaroch AL, Dancel M, Saraiya M, Crane LA, Buller DB et al. Measures of sun exposure and sun protection practices for behavioral and epidemiologic research. *Arch Dermatol.* 2008;144:217-22.
234. Falk M, Anderson CD. Influence of age, gender, educational level and self-estimation of skin type on sun exposure habits and readiness to increase sun protection. *Cancer Epidemiol.* 2013;37:127-32.

235. Housman TS, Rohrback JM, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Phototherapy utilization for psoriasis is declining in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:557-9.
236. Aubin F, Weill A, Allemand H. Phototherapy in France: quantitative data from the National Health Insurance register. *Br J Dermatol.* 2012;67:215-6.
237. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:694-709.
238. Hernánz JM, Sánchez-Regaña M, Izu R, Mendiola V, García-Calvo C. Evaluación clínica y terapéutica de los pacientes con psoriasis moderada o grave en España. Estudio Secuence. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:897-904.
239. Park SH, Hann SK, Park YK. Ten-year experience of phototherapy in Yonsei Medical Center. *Yonsei Med J.* 1996;37:392-6.
240. Albares MP, Belinchón I, Ramos JM, Sánchez-Payá J, Betlloch I. The demand for dermatology and the spectrum of skin disease in the immigrant population of Southeast Spain. Differences depending on the geographical origin. *Eur J Dermatol.* 2011;21:585-90.
241. Ribera M, Mirada A, Spa C, Soria X, Ferrándiz C. Encuesta sobre la psoriasis realizada a dermatólogos españoles. *Piel.* 2005;20:107-11.
242. Del Molino JM, Ribera M, De la Cuadra J, Mirada A. Análisis epidemiológico del uso de la fototerapia en España. Estudio Scan-Alfa. Póster presentado en XXXV Congreso AEDV, Granada 2007.
243. Huynh NT, Sullivan JR, Commens CA. Survey of phototherapy practice by dermatologists in Australia. *Australas J Dermatol.* 2002;43:179-85.
244. Evans CC, Cruz PD Jr. Ninety-six points of light: phototherapy practices of members of The Photomedicine Society. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19:5-7.
245. Riad K, Felix P, Dorit S, Gregory K, Nadim K, Henri T. The use of topical PUVA for palmoplantar dermatoses. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:304-7.
246. Sezer E, Erbil AH, Kurumlu Z, Taştan HB, Etikan I. Comparison of the efficacy of local narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy versus psoralen plus ultraviolet A (PUVA) paint for palmoplantar psoriasis. *J Dermatol.* 2007;34:435-40.
247. El-Mofty M, Mostafa WZ, Bosseila M, Youssef R, Esmat S, El Ramly A et al. A large scale analytical study on efficacy of different photo(chemo)therapeutic modalities in the treatment of psoriasis, vitiligo and mycosis fungoides. *Dermatol Ther.* 2010;23:428-34.
248. Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:73-80.

249. Duarte I, Cunha JA, Bedrikow RB, Lazzarini R. What is the most common phototherapy prescription for psoriasis: NB-UVB or PUVA? Prescription behavior. *An Bras Dermatol.* 2009;84:244-8.
250. Beani JC, Jeanmougin M. Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology. *Ann Dermatol Venereol.* 2010;137:21-31.
251. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Hönigsmann H. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study. *Arch Dermatol.* 1999;135:519-24.
252. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;23;10:CD009481.
253. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M et al. Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:11-21.
254. Hofer A, Fink-Puches R, Kerl H, Quehenberger F, Wolf P. Paired comparison of bathwater versus oral delivery of 8-methoxypsoralen in psoralen plus ultraviolet: A therapy for chronic palmoplantar psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006;22:1-5.
255. Adışen E, Tekin O, Gülekon A, Gürer MA. A retrospective analysis of treatment responses of palmoplantar psoriasis in 114 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:814-9.
256. Redon E, Bursztejn AC, Loos C, Barbaud A, Schmutz JL. A retrospective efficacy and safety study of UVB-TL01 phototherapy and PUVA therapy in palmoplantar psoriasis. *Ann Dermatol Venereol.* 2010;137:597-603.
257. Behrens S, von Kobyletzki G, Gruss C, Reuther T, Altmeyer P, Kerscher M. PUVA-bath photochemotherapy (PUVA-soak therapy) of recalcitrant dermatoses of the palms and soles. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1999;15:47-51.
258. Davis MD, McEvoy MT, el-Azhary RA. Topical psoralen-ultraviolet A therapy for palmoplantar dermatoses: experience with 35 consecutive patients. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:407-11.
259. Rodríguez-Granados MT, Pereira-Rodríguez MJ, Vázquez-Vizoso FL. Eficacia terapéutica del baño-PUVA en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:212-21.
260. Schiener R, Gottlöber P, Müller B, Williams S, Pillekamp H, Peter RU et al. PUVA-gel vs. PUVA-bath therapy for severe recalcitrant palmoplantar dermatoses. A randomized, single-blinded prospective study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21:62-7.
261. Engin B, Oguz O. Evaluation of time-dependent response to psoralen plus UVA (PUVA) treatment with topical 8-methoxypsoralen (8-MOP) gel in palmoplantar dermatoses. *Int J Dermatol.* 2005;44:337-9.

262. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Peter RU, Kerscher M. Treatment of severe recalcitrant dermatoses of the palms and soles with PUVA-bath versus PUVA-cream therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999;15:87-9.
263. Turjanmaa K, Salo H, Reunala T. Comparison of trioxsalen bath and oral methoxsalen PUVA in psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 1985;65:86-8.
264. Hawk JL, Grice PL. The efficacy of localized PUVA therapy for chronic hand and foot dermatoses. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:479-82.
265. Carvalho R, Marques-Pinto G, Cardoso J. Psoriasis phototherapy experience from a Lisbon unit: a still valid therapeutic approach in the 21st century. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013;32:78-82.
266. Ponte P, Serrão V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:716-21.
267. El-Mofty M, El-Darouty M, Salonas M, Bosseila M, Sobeih S, Leheta T et al. Narrow band UVB (311 nm), psoralen UVB (311 nm) and PUVA therapy in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a right-left comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21:281-6.
268. Coronel-Pérez IM, Carrizosa-Esquivel AM, Camacho-Martínez F. Tratamiento con UVB de banda estrecha de los estadios iniciales de la micosis fungoide. Estudio de 23 pacientes. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:259-64.
269. Ghodsi SZ, Hallaji Z, Balighi K, Safar F, Chams-Davatchi C. Narrow-band UVB in the treatment of early stage mycosis fungoides: report of 16 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:376-8.
270. Xiao T, Xia LX, Yang ZH, He CD, Gao XH, Chen HD. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for early stage mycosis fungoides. *Eur J Dermatol*. 2008;18:660-2.
271. Gökdemir G, Barutcuoglu B, Sakiz D, Köşlü A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:804-9.
272. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Hönigsmann H, Tanew A. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:503-7.
273. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, Laaper-Ertmann M, Bousema MT, Sigurdsson V et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:77-84.
274. Tzaneva S, Kittler H, Holzer G, Reljic D, Weber M, Hönigsmann H et al. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Br J Dermatol*. 2010;162:655-60.

275. Legat FJ, Hofer A, Brabek E, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Narrowband UV-B vs medium-dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2003;139:223-4.
276. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, Holland-Letz T, Boms S, Skrygan M et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol.* 2009;160:652-8.
277. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D, Kumar B. Narrow-band UVB for the treatment of vitiligo: an emerging effective and well-tolerated therapy. *Int J Dermatol.* 2005;44:57-60.
278. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:274-8.
279. Natta R, Somsak T, Wisuttida T, Laor L. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:473-6.
280. Chen GY, Hsu MM, Tai HK, Chou TC, Tseng CL, Chang HY et al. Narrow-band UVB treatment of vitiligo in Chinese. *J Dermatol.* 2005;32:793-800.
281. Kanwar AJ, Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:332-6.
282. Patel DC, Evans AV, Hawk JL. Topical pseudocatalase mousse and narrowband UVB phototherapy is not effective for vitiligo: an open, single-centre study. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:641-4.
283. Sapam R, Agrawal S, Dhali TK. Systemic PUVA vs. narrowband UVB in the treatment of vitiligo: a randomized controlled study. *Int J Dermatol.* 2012;51:1107-15.
284. Kang K, Polster A, Nedorost S, Stevens S, Cooper K. Atopic dermatitis. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology.* 2^o ed. España. Elsevier. 2008; 181-95.
285. Ortonne JP. Vitiligo and other disorders of hypopigmentation. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology.* 2^o ed. España. Elsevier. 2008; 913-38.
286. Relyveld GN, Menke HE, Westerhof W. Progressive macular hypomelanosis: an overview. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:13-9.
287. Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:28-33.
288. Jain VK, Aggarwal K, Kain K, Bansal A. Narrow-band UV-B phototherapy in childhood psoriasis. *Int J Dermatol.* 2007;46:320-2.
289. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilslund D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:196-9.

290. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:999-1003.
291. Brazzelli V, Prestinari F, Castello M, Bellani E, Roveda E, Barbagallo T et al. Useful treatment of vitiligo in 10 children with UV-B narrowband (311 nm). *Pediatr Dermatol*. 2005;22:257-61.
292. Percivalle S, Piccinno R, Caccialanza M, Forti S. Narrowband ultraviolet B phototherapy in childhood vitiligo: evaluation of results in 28 patients. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:160-5.
293. Kwah YC, Chong WS, Thiam-Seng Theng C, Goh BK. Treatment of progressive macular hypomelanosis with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26:153-5.
294. Kim MB, Kim GW, Cho HH, Park HJ, Kim HS, Kim SH et al. Narrowband UVB treatment of progressive macular hypomelanosis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:598-605.
295. Cuesta Montero L, Belinchón I, Toledo F, Betlloch I. Progressive macular hypomelanosis, excellent response with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27:162-3.
296. Gattringer C, Müller H, Steurer M, Steger C, Ratzinger G. Narrowband UVB therapy for the treatment of pruritus in hypereosinophilic syndrome: clinical report and review of the literature on phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:210-3.
297. Decock S, Roelandts R, Steenbergen WV, Laleman W, Cassiman D, Verslype C et al. Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *J Hepatol*. 2012;57:637-41.
298. Martin JA, Laube S, Edwards C, Gambles B, Anstey AV. Rate of acute adverse events for narrow-band UVB and psoralen-UVA phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23:68-72.
299. Laube A, George AS. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. *J Dermatol Treat*. 2001;12:101-5.
300. Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E. Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology*. 1997;195:35-9.
301. Brazzelli V, Grasso V, Manna G, Barbaccia V, Merante S, Boveri E et al. Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:465-9.
302. Prignano F, Troiano M, Lotti T. Cutaneous mastocytosis: successful treatment with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:914-5.
303. Carrascosa JM. Fototerapia y fotoquimioterapia. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:259-84.

304. Abdel Naser MB, Wollina U, El Okby M, El Shiemy S. Psoralen plus ultraviolet A irradiation-induced lentiginos arising in vitiligo: involvement of vitiliginous and normal appearing skin. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:380-2.
305. Friedland R, David M, Feinmesser M, Barzilai A, Hodak E. NB-UVB (311-312 nm)-induced lentiginos in patients with mycosis fungoides: a new adverse effect of phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1158-62.
306. Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Atypical hyperpigmentation with acitretin and UVB phototherapy. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136:855.
307. Hjerpe M, Hasan T, Saksala I, Reunala T. Narrow-band UVB treatment in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:439-40.
308. Friedland R, David M, Feinmesser M, Fenig-Nakar S, Hodak E. Idiopathic guttate hypomelanosis-like lesions in patients with mycosis fungoides: a new adverse effect of phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1026-30.
309. Mimouni D, David M, Feinmesser M, Coire CI, Hodak E. Vitiligo-like leucoderma during photochemotherapy for mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2001;145:1008-14.
310. Loquai C, Metze D, Nashan D, Luger TA, Böhm M. Confetti-like lesions with hyperkeratosis: a novel ultraviolet-induced hypomelanotic disorder? *Br J Dermatol*. 2005;153:190-3.
311. Dogra S, Jain R, Parsad D, Handa S. Leukoderma punctatum following systemic PUVA therapy. *Int J Dermatol*. 2002;41:922-3.
312. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, Narang T, De D. Confetti-like hypopigmentation: a rare complication of common phototherapeutic modality. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:1276-7.
313. Falabella R, Escobar CE, Carrascal E, Arroyave JA. Leukoderma punctata. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:485-94.
314. Tegner E. Severe skin pain after PUVA treatment. *Acta Derm Venereol*. 1979;59:467-70.
315. Richard MA. Prickling or pain of the skin related to PUVA therapy. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:260-3.
316. McGrath H Jr, Scopelitis E, Nesbitt LT Jr. Subacute cutaneous lupus erythematosus during psoralen ultraviolet A therapy. *Arthritis Rheum*. 1990;33:302-3.
317. Rosón E, García-Doval I, Flórez A, Cruces M. Estudio comparativo del tratamiento de la psoriasis en placas con baño de PUVA y UVB de banda estrecha (311nm). *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:371-5.
318. Farnaghi F, Seirafi H, Ehsani AH, Agdari ME, Noormohammadpour P. Comparison of the therapeutic effects of narrow band UVB vs. PUVA in patients with pityriasis lichenoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:913-6.

319. Pavlotsky F, Baum S, Barzilai A, Shpiro D, Trau H. UVB therapy of pityriasis lichenoides-our experience with 29 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:542-7.
320. Der-Petrossian M, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2000;142:39-43.
321. Jekler J, Larkö O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired-comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:49-53.
322. Valkova S, Velkova A. UVA/UVB phototherapy for atopic dermatitis revisited. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:239-44.
323. Atlas de radiación solar en España utilizando datos del SAF de Clima de EUMETSAT (1983-2005). Agencia Estatal de Meteorología. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. Gobierno de España. <http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimatico>.
324. Atlas climático de España y Portugal. Agencia Estatal de Meteorología. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. Gobierno de España. <http://www.aemet.es/es/serviciosclimaticos/datosclimatologicos/valoresclimatologicos>.
325. Gómez-Moyano E, de Ramón E, Martínez-García S, Gómez R, Crespo-Erchiga V, Crespo A et al. Impacto del diagnóstico de melanoma sobre la fotoprotección. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:506-16.
326. Manne S, Fasanella N, Connors J, Floyd B, Wang H, Lessin S. Sun protection and skin surveillance practices among relatives of patients with malignant melanoma: prevalence and predictors. *Prev Med.* 2004;39:36-47.
327. Gilaberte-Calzada Y, Teruel-Melero MP, Pardos-Martínez C, Pueyo-Ascaso A, Divina Doste-Larrull D, Coscojuela-Santaliestra C et al. Efectividad del programa educativo escolar "SolSano" para la prevención del cáncer de piel. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93:313-9.
328. Muñoz-Negro JE, Buendía-Eisman A, Cabrera León A, Serrano Ortega S. Variables associated with sun protection behaviour of preschoolers. *Eur J Dermatol.* 2011;21:985-90.
329. Cercato MC, Nagore E, Ramazzotti V, Sperduti I, Guillén C. Improving Sun-Safe Knowledge, Attitude and Behaviour in Parents of Primary School Children: a Pilot Study. *J Cancer Educ.* 2013;28:151-7.
330. Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Moreno-Gimenez JC, Cabrera-León A, Prieto L, Castillejo I et al. An Internet-based programme to promote adequate UV exposure behaviour in adolescent in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:442-53.
331. de Troya-Martín M, Blázquez-Sánchez N, Rivas-Ruiz F, Fernández-Canedo I, Rupérez-Sandoval A, Pons-Palliser J et al. Validación de un cuestionario en español

sobre comportamientos, actitudes y conocimientos relacionados con la exposición solar: "Cuestionario a pie de playa". *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:586-95.

332. Peña M, Buendía A, Ortega R, Serrano S. Hábitos de fotoprotección en la Facultad de Ciencias de la Educación Física y el Deporte de la Universidad de Granada. *Piel.* 2004;19:179-83.

333. Guile K, Nicholson S. Does knowledge influence melanoma-prone behavior? Awareness, exposure, and sun protection among five social groups. *Oncol Nurs Forum.* 2004;31:641-6.

334. Falk M, Magnusson H. Sun protection advice mediated by the general practitioner: an effective way to achieve long-term change of behaviour and attitudes related to sun exposure? *Scand J Prim Health Care.* 2011;29:135-43.

335. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL et al. *Global Cancer Facts & Figures 2007.* Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.

336. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjær SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer.* 2010;127:2190-8.

337. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:22-31.

338. Bruynzeel I, Bergman W, Hartevelt HM, Kenter CC, Van de Velde EA, Schothorst AA et al. 'High single-dose' European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 1991;124:49-55.

339. Stern RS, PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:553-62.

340. de Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Moreno-Ramirez D et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol.* 2012;167:1-13.

341. Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf.* 2000;23:101-13.



XIII. ANEXOS

Anexo 1. Modelo de consentimiento informado de tratamiento con fototerapia

Nº de Historia:

Nombre:

SIP

DNI

Don/Doña.:

(Nombre y dos apellidos del representante legal)

DNI

En calidad de

de

(Representante legal, familiar o allegado)

(Nombre y dos apellidos del paciente)

DECLARO

Que el DOCTOR/A _

(Nombre y dos apellidos del facultativo que facilita la información)

me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a recibir FOTOTERAPIA.

8. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas de algunas enfermedades de la piel.

9. El tratamiento consiste en la administración de distintos tipos de radiación ultravioleta sobre la superficie cutánea. Además, el médico me ha advertido que en el curso del tratamiento debo seguir sus indicaciones en cuanto a la toma de medicación, cuidado de la piel, protección solar cutánea y ocular.

Además de comenzar el tratamiento el médico me realizará unas pruebas con el fin de descartar enfermedades que, de estar presentes, contraindiquen su empleo.

10. Comprendo que a pesar de la adecuada elección del tratamiento y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, como enrojecimiento, pigmentación de la piel, picor, sequedad cutánea, náuseas y elevación de las transaminasas, estos últimos relacionados con la toma de psoralenos.

El médico me ha advertido especialmente que el medicamento está contraindicado en el embarazo y la lactancia o en pacientes que tomen medicaciones fototóxicas, en los menores de 10 años y en los que refieran antecedentes de lesiones cutáneas malignas y/o premalignas o cataratas.

Sé igualmente que debo avisar posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, prótesis, marcapasos, medicaciones actuales y cualquier otra circunstancia.

11. En mi caso particular, se ha considerado que éste es el tratamiento más adecuado, aunque pueden existir otras alternativas que estarían indicadas en otro caso y que he tenido la oportunidad de comentar con el médico. También he sido informado de las posibles consecuencias de no realizar el tratamiento que se me propone.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento

Y en tales condiciones,

CONSIENTO

que se me realice tratamiento con FOTOTERAPIA

en _____ a _____ de _____

Fdo. El médico

Fdo. El paciente

Fdo. El representante legal, familiar

REVOCACIÓN

Nº de Historia:

Nombre:

SIP

DNI

Don/Doña.:

(Nombre y dos apellidos del representante legal)

DNI



En calidad de

de

(Representante legal, familiar o allegado)

(Nombre y dos apellidos del paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado.

Ena *(Fecha)*

Fdo: El/la Médico

Fdo: El/la Paciente

Fdo: El representante legal, familiar o allegado

Anexo 2. Unidad de Fototerapia



Cabina Waldmann UV 7001K,
para tratamiento de cuerpo entero.



Cabina Waldmann UV 181/200 AL,
para tratamiento de manos y pies.

Anexo 3. Base de datos de la Unidad de Fototerapia

Anexo 3.1. Características generales del paciente

NOMBRE <input type="text"/>		HISTORIA <input type="text"/>					
Datos	Episodio	Historia	Trat. Previos	Trat. Actual	Fototerapia - PUVA	Otras Fototerapias	Curso y Evolución
CODIGO	(Nuevo)	NH <input type="text"/>	SIF <input type="text"/>	NSS <input type="text"/>			
NOMBRE	<input type="text"/>		EDAD	<input type="text"/>	SEXO	<input type="text"/>	
PROCEDENCIA CENTRO	<input type="text"/>		DERMATOLOGO	<input type="text"/>			
DR FOTOTERAPEUTA	<input type="text"/>		ATS FOTOTERAPEUTA	<input type="text"/>			
SALIR	BUSCAR	GUARDAR COMO TEXTO	FICHA FOTOTERAPIA	INFORME ALTA	HISTORIA		

NOMBRE <input type="text"/>		HISTORIA <input type="text"/>					
Datos	Episodio	Historia	Trat. Previos	Trat. Actual	Fototerapia - PUVA	Otras Fototerapias	Curso y Evolución
ANTEC PERSONALES	<input type="text"/>						
MEDICACION HABITUAL	<input type="text"/>						
FOTOTIPO	<input type="text"/>	DEM	<input type="text"/>	FECHA INDICACION	<input type="text"/>		
DIAGNOSTICO	<input type="text"/>	OTROS DIAGNOSTICOS:	<input type="text"/>				
LOCALIZACION	<input type="text"/>	OTRAS LOC	<input type="text"/>				
DESCRIPCION CLINICA	<input type="text"/>						
SALIR	BUSCAR	GUARDAR COMO TEXTO	FICHA FOTOTERAPIA	INFORME ALTA	HISTORIA		

Anexo 3.2. Tratamiento pautado

NOMBRE HISTORIA

Datos | Episodio | Historia | Trat. Previos | Trat. Actual | Fototerapia - PUVA | Otras Fototerapias | Curso y Evolución

FOTOTERAPIA PROTOCOLO

FECHA INICIO FECHA FINAL

INDICACIONES ESPECIALES

PUVA

DOSIS INICIAL UVA (J/cm2) Nº_SESIONES PUVA

DOSIS INICIAL PSORALENO (mg)

DOSIS FINAL PUVA (J/cm2) DOSIS TOTAL (J/cm2)

SALIR | BUSCAR | GUARDAR COMO TEXTO | FICHA FOTOTERAPIA | INFORME ALTA | HISTORIA

Anexo 3.3. Resultados obtenidos, efectos adversos y suspensión del tratamiento

NOMBRE HISTORIA

Datos | Episodio | Historia | Trat. Previos | Trat. Actual | Fototerapia - PUVA | Otras Fototerapias | Curso y Evolución

CURSO Y EVOLUCION FINAL

RESULTADO FOTOTERAPIA DOSIS FINAL

REACCION AL TTO DIA DOSIS TOTAL

PRURITO AL TTO DIAS

SUSPENSION DEL TTO MOTIVO DE SUSPENSION

COMENTARIO

TRATAMIENTO

RECOMENDACIONES:

SALIR | BUSCAR | GUARDAR COMO TEXTO | FICHA FOTOTERAPIA | INFORME ALTA | HISTORIA

Anexo 4. Protocolo detección de carcinogénesis asociada a la fototerapia

NHC/ SIP

Teléfono

Edad

1. ¿Se ha podido contactar con el paciente?

- SÍ
- NO

2. ¿El paciente acepta participar en el estudio y acudir al examen de salud?

- SÍ
- NO, ¿por qué motivo?
 - Porque no se realizó la fototerapia
 - Considera que no es necesario, ¿por qué? _____
 - No tiene tiempo
 - El paciente ha fallecido
 - Problemas de salud _____
 - Motivos laborales
 - Otros _____

3. FOTOTIPO I II III IV V

4. Tipo de fototerapia recibida

Tipo de fototerapia (PUVA oral sistémico, UVBBE, PUVA oral manos y pies, UVA)	Año de la fototerapia	Dosis acumulada	Número de sesiones recibidas

5. ¿Ha presentado el paciente alguna lesión fotocarcinogénica previa al tratamiento con fototerapia?

- SÍ (rellenar formulario)
- NO

Lesión (queratosis actínica, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular)	Fecha diagnóstico	Localización (cabeza y cuello, tronco, MMSS, MMII)	Tratamiento (si se realizó)

6. ¿Ha presentado el paciente alguna lesión fotocarcinogénica tras el tratamiento con fototerapia?

Lesión (queratosis actínica, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular)	Fecha diagnóstico	Localización (cabeza y cuello, tronco, MMSS, MMII)	Tratamiento (si se realizó)

7. ¿Es fumador?

- SÍ
- NO

8. ¿Padece o ha padecido en los 5 años previos a la fototerapia alguna enfermedad importante?

- SÍ. ESPECIFICAR _____
- NO

9. ¿Está tomando o ha tomado en los 5 años previos a la fototerapia algún tratamiento inmunosupresor?

- SÍ
- NO

10. Hábitos de exposición solar. ¿Presenta alguno de los siguientes factores que determinan una exposición solar incrementada?

- Trabaja en el campo
- Trabaja en el mar
- Vive en el campo
- Vive en la playa
- Jubilado
- Hobbies al aire libre

11. Tiempo de exposición solar diario

- <30 minutos
- 30-60 minutos
- 60-120 minutos
- >120 minutos

12. Uso de fotoprotección. Frecuencia y factor de fotoprotección empleado.

- Nunca usa fotoprotección
- Uso ocasional
- Siempre usa fotoprotección

- FPS <15
- FPS 20
- FPS 30-40
- FPS ≥50

Anexo 5. Modelo de consentimiento informado del estudio de carcinogénesis asociado a la fototerapia

Nº de Historia:

Nombre:

SIP

DNI

Don/Doña.:

(Nombre y dos apellidos del representante legal)

DNI

En calidad de

de

(Representante legal, familiar o allegado)

(Nombre y dos apellidos del paciente)

DECLARO

Que el DOCTOR/A _

(Nombre y dos apellidos del facultativo que facilita la información)

me ha explicado las características del siguiente examen de salud.

La fototerapia es un tratamiento empleado frecuentemente en Dermatología para diversas enfermedades cutáneas, como psoriasis, dermatitis atópica, micosis fungoides..., que presenta escasos efectos secundarios y buenos resultados.

Es conocido que a largo plazo la fototerapia, particularmente PUVA, podría aumentar el riesgo de cáncer de piel en los pacientes que han recibido este tratamiento, respecto a la población general.

Se está llevando a cabo un estudio que pretende conocer cuál es la situación actual de los pacientes que han recibido fototerapia en el Hospital General Universitario de Alicante, con el objetivo de conocer los posibles efectos de la fototerapia sobre el cáncer de piel, así como analizar los posibles factores que lo determinan

Este estudio pretende un mejor conocimiento de los efectos secundarios a largo plazo asociados a la fototerapia, lo que permitirá realizar una mejora en este tratamiento, así como una mejor orientación de los recursos en un futuro.

Aquellos pacientes que decidan participar serán examinados directamente por personal facultativo de Dermatología, y en caso de existir alguna alteración recibirán el tratamiento y el seguimiento oportunos.

El principal inconveniente se deriva del tiempo de la propia consulta, que consistirá sobre todo en la realización de una exploración dermatológica general y el cuestionario (que se adjunta).

Es importante destacar que:

- Su participación en el estudio es completamente voluntaria.
- Puede negarse a participar sin que ello repercuta en la calidad de la asistencia recibida ni en sus cuidados posteriores.
- Puede retirarse del estudio en cualquier momento.

