

**Hospital General Universitario de Valencia.**

Servicio de Dermatología.  
Unidad de Fotobiología y Fototerapia



*Universitat de València*

Facultad de Medicina y Odontología  
Departamento de Medicina  
Programa de Doctorado en Medicina  
Línea de investigación en Dermatología

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
EPIDEMIOLÓGICAS E INCIDENCIA DE  
FOTOCARCINOGENÉISIS EN PACIENTES  
TRATADOS CON FOTOTERAPIA**

**José María Ortiz Salvador**

Licenciado en Medicina y Cirugía

Directores de tesis:

**Profesora Dra. Amparo Pérez Ferriols**

**Profesor Dr. Juan José Vilata Corell**

Valencia, Abril 2018



D<sup>a</sup> Amparo Pérez Ferriols, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora Asociada de Dermatología y Venereología del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la *Universitat de València*.

D. Juan José Vilata Corell, Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático de Dermatología y Venereología del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la *Universitat de València*.

CERTIFICAN:

Que la presente tesis “Características clínicas, epidemiológicas e incidencia de fotocarcinogénesis en pacientes tratados con fototerapia”, presentada por D. José María Ortiz Salvador para optar al grado de Doctor por la *Universitat de València*, ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Servicio de Dermatología y Venereología del Hospital General Universitario de Valencia, reuniendo las condiciones científicas para su presentación, lectura y defensa pública.

Fd. A. Pérez Ferriols

Fd. J.J. Vilata Corell



## Agradecimientos:

A mi Directora de Tesis, Prof. Dra. Amparo Pérez por su impecable trabajo a cargo de la Unidad de Fotobiología y Fototerapia, y por toda su dedicación a este trabajo. De usted he aprendido el valor de las cosas bien hechas y la importancia de la excelencia en el día a día.

A mi Director de Tesis, Prof. Dr. Juan José Vilata por su ayuda y consejo durante todo este tiempo. Con usted a cargo, cualquier proyecto es sencillo.

A Pedro Cornejo, por toda su ayuda para la realización de este proyecto. El enorme aprecio que le profesamos compañeros y pacientes es la prueba del trabajo bien hecho.

A todo el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario, por inculcarme el amor por los pacientes y por la dermatología.

A mis padres, Pedro y Maribel; mis hermanos Miguel, Juan y Pedro, mis abuelas María y Dolores y mi tía Manolita. Sin vosotros este proyecto nunca habría sido posible.

A Martina y Miguel. Estáis presentes en cada línea de esta tesis.



# ÍNDICE

ÍNDICE .....	7
I. INTRODUCCIÓN .....	11
I.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA .....	13
I.2 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LA LUZ. ....	15
I.3 TIPOS DE RADIACIÓN UV .....	16
I.4 EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN UV .....	17
I.4.1 ERITEMA Y BRONCEADO. ....	19
I.4.2 EFECTO INMUNODULADOR .....	20
I.4.3 FOTOENVEJECIMIENTO Y FOTOCARCINOGENÉISIS .....	22
I.5 FUENTES DE RADIACIÓN UV. ....	24
I.5.1 LUZ SOLAR .....	24
I.5.2 FUENTES INCANDESCENTES .....	25
I.5.3 LÁMPARAS DE DESCARGA. ....	25
I.6 RADIACIÓN UV EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS.....	28
I.6.1 TERAPIA UVA + PSORALENO ORAL .....	28
I.6.1.1 <i>Concepto</i> .....	28
I.6.1.2 <i>Procedimiento terapéutico</i> .....	29
I.6.2 TERAPIA UVA + PSORALENOS TÓPICOS. ....	31
I.6.2.1 <i>Concepto</i> .....	31
I.6.2.2 <i>Procedimiento terapéutico:</i> .....	32
I.6.3 TERAPIA UVA-1.....	33
I.6.4 TERAPIA UVB Y UVB-BE .....	34
I.6.4.1 <i>Concepto</i> .....	34
I.6.4.2 <i>Procedimiento terapéutico:</i> .....	34
I.7 INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON FOTOTERAPIA .....	36
I.8 EFICACIA DE LA FOTOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS.....	40
I.8.1 PSORIASIS .....	40
I.8.1.2 <i>PUVA en el tratamiento de la psoriasis en placas</i> .....	42
I.8.1.3 <i>UVB-BE en el tratamiento de la psoriasis.</i> .....	43
I.8.2 PSORIASIS EN GOTAS .....	44
I.8.3 PSORIASIS PALMOPLANTAR:.....	45
I.8.4 VITÍLIGO .....	47
I.8.5 DERMATITIS ATÓPICA .....	49
I.8.6 MICOSIS FUNGOIDE.....	51
I.8.7 PRURIGO NODULAR.....	52
I.8.8 GRANULOMA ANULAR: .....	54
I.8.9 URTICARIA SOLAR .....	55
I.9 ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y EFECTOS SECUNDARIOS A CORTO PLAZO.....	56
I.9.1 PUVA ORAL .....	56
I.9.2 PUVA TÓPICO PALMOPLANTAR.....	58
I.9.3 UVB-BE .....	60

I.10	SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE LA FOTOTERAPIA: FOTOCARCINOGENESIS .....	62
I.10.1	PUVA Y CCNM .....	62
I.10.2	PUVA Y MELANOMA .....	66
I.10.3	UVB-BE Y FOTOCARCINOGENESIS .....	67
I.11	CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA .....	70
I.11.1	CARCINOMA BASOCELULAR .....	70
I.11.2	CARCINOMA EPIDERMÓIDE CUTÁNEO .....	72
I.11.3	INCIDENCIA DE CCNM .....	73
I.11.3.1	<i>Incidencia de CCNM en España</i> .....	76
I.11.3.2	<i>Incidencia estandarizada de CCNM.</i> .....	77
I.11.4	MELANOMA .....	79
I.11.4.1	<i>Incidencia de MM.</i> .....	81
II.	JUSTIFICACIÓN .....	83
III.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	89
III.1	HIPÓTESIS.....	91
III.2	OBJETIVOS.....	92
III.2.1	OBJETIVO PRINCIPAL: .....	92
III.2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS:.....	92
IV	MATERIAL Y MÉTODO .....	95
IV.1	PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	97
IV.1.1	ÁMBITO DEL ESTUDIO .....	97
IV.1.2	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	98
IV.1.3	POBLACIÓN A ESTUDIO .....	99
IV.1.3.1	<i>Estudio prospectivo:</i> .....	99
IV.1.3.2	<i>Estudio retrospectivo PUVA:</i> .....	100
IV.1.3.3	<i>Estudio retrospectivo UVB-BE:</i> .....	101
IV.2	UNIDAD DE FOTOBIOLOGÍA Y FOTOTERAPIA .....	102
IV.2.1	DESCRIPCIÓN Y DOTACIÓN.....	102
IV.2.2	PROCEDIMIENTO .....	107
IV.2.3	PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO FOTOTERÁPICO. ....	108
IV.2.3.1	<i>Protocolo de tratamiento con UVB-BE</i> .....	109
IV.2.3.2	<i>Protocolo de tratamiento con PUVA oral</i> .....	110
IV.2.3.3	<i>Protocolo de tratamiento con PUVA palmoplantar</i> .....	112
IV.2.3.4	<i>Frecuencia de las sesiones</i> .....	113
IV.2.3.5	<i>Perdida de sesiones</i> .....	113
IV.2.4	ARCHIVO DE LA UNIDAD DE FOTOBIOLOGÍA Y FOTOTERAPIA. ....	114
IV.2.5	ESTUDIO DERMATOPATOLÓGICO. ....	115
IV.3	DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	116
IV.3.1	PARTES DEL ESTUDIO .....	116
IV.3.1.1	ESTUDIO PROSPECTIVO: .....	116
IV.3.1.2	<i>Estudio retrospectivo PUVA:</i> .....	117
IV.3.1.3	<i>Estudio retrospectivo UVB-BE:</i> .....	118
IV.3.2	VARIABLES REGISTRADAS. ....	119
IV.3.2.1	<i>Variables explicativas</i> .....	119
IV.3.2.2	<i>Variables de resultado</i> .....	122
IV.4	ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD DE DATOS.....	126
IV.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	127

IV.5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO:.....	127
IV.5.2 ANÁLISIS COMPARATIVO:.....	128
IV.5.2.1 Estudio prospectivo:.....	128
IV.5.2.2 Estudio retrospectivo PUVA:.....	128
IV.5.2.3 Estudio retrospectivo UVB-BE:.....	129
IV.5.2.4 Test de contraste de hipótesis.....	130
<b>V. RESULTADOS.....</b>	<b>131</b>
<b>V.1 RESULTADOS ESTUDIO TRANSVERSAL .....</b>	<b>133</b>
V.1.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN ATENDIDA.....	133
V.1.2 DERMATOSIS TRATADAS MEDIANTE FOTOTERAPIA.....	136
V.1.3 ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y EFECTOS SECUNDARIOS.....	137
V.1.4 EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON FOTOTERAPIA.....	139
V.1.5 RESULTADOS SEGÚN LA MODALIDAD DE FOTOTERAPIA EMPLEADA.....	140
V.1.5.1 Ultravioleta B de banda estrecha .....	140
V.1.5.2 PUVA palmoplantar.....	143
V.1.5.3 PUVA oral .....	146
V.1.6 RESULTADOS SEGÚN LAS DERMATOSIS TRATADAS MÁS FRECUENTES .....	149
V.1.6.1 Psoriasis en placas .....	149
V.1.6.2 Vitíligo .....	153
V.1.6.3 Psoriasis palmoplantar .....	155
V.1.6.4 Dermatitis atópica .....	157
V.1.6.5 Psoriasis en gotas .....	159
V.1.6.6 Granuloma anular .....	161
V.1.6.7 Prurigo nodular .....	163
V.1.6.8 Micosis fungoide.....	165
V.1.6.9 Urticaria solar .....	165
<b>V.2 RESULTADOS ESTUDIO RETROSPECTIVO PUVA.....</b>	<b>171</b>
V.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	171
V.2.2 NEOPLASIAS DETECTADAS DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO .....	172
V.2.3 DENSIDAD DE INCIDENCIA DE NEOPLASIAS CUTÁNEAS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON PUVA..	178
V.2.4 DENSIDAD DE INCIDENCIA ESTANDARIZADA DE NEOPLASIAS CUTÁNEAS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON PUVA .....	179
V.2.5 TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS CUTÁNEAS Y EDAD AL DIAGNÓSTICO .....	181
<b>V.3 RESULTADOS ESTUDIO RETROSPECTIVO UVB-BE .....</b>	<b>185</b>
V.3.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA .....	185
V.3.2 NEOPLASIAS DETECTADAS .....	187
V.3.3 DENSIDAD DE INCIDENCIA DE NEOPLASIAS CUTÁNEAS EN PACIENTES TRATADOS CON UVB-BE ....	191
V.3.4 DENSIDAD DE INCIDENCIA ESTANDARIZADA DE NEOPLASIAS CUTÁNEAS EN PACIENTES TRATADOS CON UVB-BE.....	191
V.3.5 TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS CUTÁNEAS Y EDAD AL DIAGNÓSTICO.....	193
<b>VI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>197</b>
<b>VI.1 ESTUDIO PROSPECTIVO.....</b>	<b>199</b>
VI.1.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN ATENDIDA.....	199
VI.1.2 DERMATOSIS TRATADAS MEDIANTE FOTOTERAPIA.....	201
VI.1.3 ADHERENCIA TERAPÉUTICA Y EFECTOS SECUNDARIOS.....	202
VI.1.3.1 Adherencia terapéutica .....	202
VI.1.3.2 Efectos secundarios .....	203
VI.1.4 EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON FOTOTERAPIA.....	204
VI.1.5 EFICACIA Y SEGURIDAD SEGÚN LA MODALIDAD DE FOTOTERAPIA EMPLEADA.....	205

<b>VI.1.5.1 UVB-BE</b> .....	205
<b>IV.1.5.2 PUVA TOPICO PALMOPLANTAR</b> .....	208
<b>IV.1.5.3 PUVA ORAL</b> .....	210
<b>VI.1.6 EFICACIA Y SEGURIDAD SEGÚN LAS DERMATOSIS TRATADAS</b> .....	213
<b>VI.1.6.1 Psoriasis en placas</b> .....	213
<b>VI.1.6.2 Vitíligo</b> .....	219
<b>VI.1.6.3 Psoriasis palmoplantar</b> .....	221
<b>VI.1.6.4 Dermatitis atópica</b> .....	223
<b>VI.1.6.5 Psoriasis en gotas</b> .....	225
<b>VI.1.6.6 Granuloma anular</b> .....	226
<b>VI.1.6.7 Prurigo nodular</b> .....	227
<b>VI.1.6.8 Micosis fungoide</b> .....	228
<b>VI.1.6.9 Urticaria solar</b> .....	229
<b>VI.2 ESTUDIO RETROSPECTIVO PUVA</b> .....	<b>231</b>
<b>VI.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA</b> .....	231
<b>VI.2.2 NEOPLASIAS DETECTADAS DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO</b> .....	234
<b>VI.2.3 DENSIDAD DE INCIDENCIA DE NEOPLASIAS CUTÁNEAS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON PUVA</b> .....	238
<b>VI.2.4 INCIDENCIA ESTANDARIZADA DE NEOPLASIAS CUTÁNEAS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON PUVA</b> .....	239
<b>VI.2.5 TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS CUTÁNEAS Y EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO</b> .....	241
<b>VI.3 ESTUDIO RETROSPECTIVO UVB-BE</b> .....	<b>243</b>
<b>VI.3.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA</b> .....	243
<b>VI.3.2 NEOPLASIAS DETECTADAS</b> .....	246
<b>VI.3.3 DENSIDAD DE INCIDENCIA DE NEOPLASIAS CUTÁNEAS EN PACIENTES TRATADOS CON UVB-BE</b> .....	248
<b>VI.3.4 INCIDENCIA ESTANDARIZADA DE NEOPLASIAS CUTÁNEAS EN PACIENTES TRATADOS CON UVB-BE</b> .....	249
<b>VI.3.5 TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS CUTÁNEAS Y EDAD AL DIAGNÓSTICO</b> .....	250
<b>VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b> .....	<b>253</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES</b> .....	<b>257</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>261</b>
<b>X. ABREVIATURAS</b> .....	<b>293</b>
<b>XI. ANEXOS</b> .....	<b>299</b>
<b>XII.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RECIBIR TRATAMIENTO CON FOTOTERAPIA</b> .....	301
<b>XII.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO PROSPECTIVO</b> .....	307

# I. INTRODUCCIÓN



## I.1 Introducción histórica

El sol como factor indispensable para la vida ha sido reconocido desde tiempos antiguos. Muchas civilizaciones de la antigüedad adoraban al sol atribuyéndole cualidades divinas. Además, las propiedades beneficiosas del sol en las diferentes dolencias del cuerpo eran también conocidas<sup>1</sup>.

En el Antiguo Egipto se empleaba ya una rudimentaria forma de fototerapia con psoralenos, mediante la aplicación de extractos de plantas fotosensibilizantes para acto seguido exponer al paciente a la luz solar<sup>2</sup>.

En la India, en el año 1.400 a.C., se empleaba un polvo de la planta *Psoralea Corylifolia* conocido como *baruchi* combinado con baños de sol para el tratamiento del vitiligo<sup>3</sup>.

En la antigua China, la helioterapia era una de las técnicas de inmortalidad del taoísmo defendidas por *Lingyan Tzu-Ming* durante la dinastía *Han* en el siglo I d.C<sup>2</sup>.

Cuando a comienzos del siglo XX *Niels Ryberg Finsen* trató por primera vez conocida la tuberculosis cutánea con radiación ultravioleta (UV), creó los fundamentos de la fototerapia como técnica terapéutica dermatológica en el mundo moderno. Por este hallazgo se le concedió el premio Nobel de medicina en 1.903<sup>4</sup>.

Desde entonces, la terapia basada en la luz se comenzó a extender como herramienta terapéutica en el tratamiento de enfermedades dermatológicas, siendo la principal de ellas la psoriasis<sup>5</sup>.

Uno de los primeros regímenes de radiación UV asociada a fotosensibilizantes tópicos fue el conocido método de Goeckermann, que implicaba la aplicación de alquitrán de hulla previo a la administración de la radiación ultravioleta<sup>6, 7</sup>.

En 1976, *Fischer, T.* demostró que la radiación UVB poseía una capacidad eritematogena y terapéutica superior a la de UVA. Esto permitía emplear esta radiación sin necesidad de asociar un producto sensibilizante (psoraleno)<sup>8</sup>.

En 1981 *Parrish, JA.* y *Jaenique, KF.* determinaron que la franja de radiación UVB comprendida entre 295 y 313nm combinaba la mayor eficacia terapéutica con la menor potencia eritematogena<sup>9</sup>. Esta franja óptima de radiación UVB es lo que se conoce como UVB de banda estrecha (UVB-BE)<sup>10</sup>.

Unos años más tarde, el perfeccionamiento de las lámparas de luz UVB y en concreto el desarrollo de la lámpara fluorescente TL-01 por parte de *Philipp*s hizo que el UVB-BE fuera adoptándose progresivamente como modalidad de fototerapia predominante debido a su excelente perfil de seguridad y eficacia<sup>11</sup>,

<sup>12</sup>.

## I.2 Características físicas de la luz.

La radiación electromagnética es un tipo de campo electromagnético variable (combinación de campos eléctricos y magnéticos oscilantes) que se propaga a través del espacio transportando energía a la velocidad de la luz. La radiación electromagnética puede manifestarse de diversas maneras: como calor radiado, luz visible, rayos X o rayos gamma. A diferencia de otros tipos de onda, la radiación electromagnética no requiere de un medio material para propagarse, pudiendo hacerlo en el vacío.

Se denomina luz a un determinado espectro de la radiación electromagnética que puede ser percibido por el ojo humano. La luz, como todas las ondas electromagnéticas, está formada por partículas elementales desprovistas de masa denominadas fotones, cuya dualidad onda-partícula explica su comportamiento físico<sup>13</sup>.

La energía transmitida por la luz se suele medir en forma de irradiancia, o energía depositada por unidad de superficie. Su unidad estándar son los J/cm<sup>2</sup>. La irradiancia no depende sólo de la intensidad de la luz sino también de su longitud de onda. Por este motivo, las formas de luz con longitudes de onda inferiores son proporcionalmente más energéticas que las de longitud de onda superior.

La franja de luz comprendida entre 400 y 700nm es conocida como espectro visible y es percibida por el ojo humano en forma de colores desde el violeta hasta el rojo. La luz con longitud de onda inferior a 390nm es conocida como radiación UV y la superior a 700nm se conoce como radiación infrarroja.

Habitualmente la radiación UV se divide arbitrariamente en tres franjas: UVA (315-400nm), UVB (290-315nm) y UVC (200-290nm). Así mismo la radiación UVA se subdivide en UVA-1 (400-340nm) y UVA-2 (340-315nm)<sup>13, 14</sup>.

### I.3 Tipos de radiación UV

El sol emite radiación UV como parte de su espectro electromagnético. El 90% de la radiación UV que llega a la superficie terrestre es de tipo UVA, siendo la radiación UVC y en menor proporción la UVB absorbidos por el ozono de la estratosfera. De esta manera, la radiación UV de longitud de onda inferior a 290nm es prácticamente indetectable de forma natural en la superficie terrestre<sup>15</sup>.

La radiación UVC es la forma de radiación UV más energética y por lo tanto la que posee mayores efectos deletéreos sobre el organismo. El UVC es absorbido intensamente por el ADN biológico y puede producir rápidamente la muerte de la célula expuesta a esta radiación. Actualmente esta forma de radiación está en desuso<sup>16</sup>.

La radiación UVB es la radiación con mayor actividad biológica que llega a la superficie terrestre. No obstante, representa únicamente el 5% de la radiación UV y el 0,5% de la radiación que llega a la corteza. Dentro de este espectro se encuentra la radiación UVB-BE con un estrecho pico en 311-312nm. También incluye el láser de excímeros con una longitud de onda monocromática de 308nm<sup>16</sup>.

La radiación UVA supone el 95% de la radiación UV que llega a la superficie terrestre. La banda UVA-1 (340-400nm) posee una mayor penetración en la superficie cutánea debido a su mayor longitud de onda, pudiendo afectar a células y componentes de la dermis. La banda UVA-2 posee una menor longitud de onda, y por lo tanto se trata de una onda más energética con un efecto y penetración similares al UVB. Los efectos biológicos de la radiación UVA son 1.000 veces inferiores a los de la radiación UVB. Es por esto que habitualmente en fotobiología se cuantifica la irradiancia UVA en J/cm<sup>2</sup> mientras que la radiación UVB se cuantifica en mJ/cm<sup>2</sup><sup>16</sup>.

### 1.4 Efectos biológicos de la radiación UV.

La radiación UV es una forma de onda electromagnética y por lo tanto una forma de transmisión de energía. Cuando una molécula en estado basal absorbe la energía de un fotón UV pasa a un estado excitado de mayor energía durante un breve periodo, conocido como estado de espín electrónico singlete. Una molécula excitada en estado singlete puede experimentar los siguientes fenómenos<sup>17</sup>:

- Volver a su estado basal mediante emisión de energía en forma de calor o de una nueva radiación electromagnética con diferente longitud de onda. Este último fenómeno se conoce como fluorescencia.

- La energía absorbida puede suponer la energía de activación necesaria para iniciar una reacción química formando un nuevo compuesto denominado fotoproducto.
- Volver a un nuevo estado de menor energía más estable conocido como estado triplete. Desde este nuevo estado pueden producirse nuevamente los dos fenómenos anteriores.

No todas las moléculas responden de manera similar a las diferentes longitudes de onda, por lo que cada longitud tiene unas dianas relativamente específicas. Además, la longitud de onda de la radiación condiciona su capacidad de penetración. Longitudes de onda mayores pueden sortear los obstáculos a su paso y alcanzar profundidades mayores que longitudes de onda menores, que poseen un menor poder de penetración<sup>17</sup>.

Los estados excitados de las moléculas (singlete y triplete) son los responsables de los efectos biológicos de la radiación UV. Los efectos biológicos clínicamente relevantes de la radiación UV son:

- Eritema.
- Bronceado.
- Inmunomodulación.
- Fotoenvejecimiento.
- Fotocarcinogénesis.

#### I.4.1 Eritema y bronceado.

Los efectos cutáneos visibles a corto plazo de la radiación UV son el eritema (quemadura) y el bronceado.

El eritema es una inflamación aguda de la superficie de la piel tras una exposición a dosis altas de radiación UV denominadas dosis eritematógenas. Se produce por la inducción de proteínas de estrés, citocinas inflamatorias y procesos de reparación celular por la radiación UV. Se manifiesta microscópicamente mediante la presencia de vasodilatación, infiltrado inflamatorio linfocitario, edema epidérmico, espongiosis y necrosis de queratinocitos<sup>18</sup>.

La capacidad para producir eritema disminuye rápidamente con el incremento en la longitud de onda de la radiación. Por este motivo, la radiación UVB es 1.000 veces más eritematógena que la radiación UVA.

El tiempo de latencia del eritema tras la exposición depende del tipo de radiación UV. Tras una exposición a una dosis superior a la eritematógena de UVB el eritema suele aparecer entre las 6 y las 24 horas de la exposición. Tras la exposición a dosis fototóxicas de UVA puede aparecer un eritema inmediato leve seguido de un eritema más tardío pasadas 24 horas<sup>19</sup>.

El bronceado consiste en la adquisición de una coloración oscura de la piel tras la exposición a luz ultravioleta. Está mediado por la melanina de los melanocitos y su función es proteger la piel de subsiguientes exposiciones a radiación UV. Es la responsable del incremento a la tolerancia a la radiación UV tras dosis repetidas de la misma, que se puede demostrar en forma de un aumento de la dosis necesaria para producir eritema.

El bronceado consta de una fase inmediata y de una fase tardía. La fase inmediata ocurre inmediatamente tras la exposición y es debida a la oxidación y redistribución de la melanina preexistente, siendo más prominente tras la exposición a UVA. La pigmentación tardía ocurre aproximadamente a los 3 días de la exposición, fundamentalmente producida por radiación UVB y es debida al aumento de la síntesis de melanina por los melanocitos y a un aumento en la arborización y de la transferencia de melanina desde los melanocitos a los queratinocitos<sup>15, 18, 19</sup>.

La susceptibilidad individual al eritema y el bronceado caracteriza los fototipos cutáneos de Fitzpatrick, que divide a la población en 6 fototipos en función de la tonalidad de la piel y su susceptibilidad a desarrollar eritema. Esta clasificación es útil para definir el riesgo carcinogénico de la población en función del fototipo o para estimar las dosis iniciales óptimas de fototerapia<sup>20</sup>.

### 1.4.2 Efecto inmunomodulador

La radiación UV tiene propiedades inmunomoduladoras con efectos proinflamatorios y antiinflamatorios concurrentes. Los efectos proinflamatorios se ponen de manifiesto con el eritema solar (de forma aguda) y el fotoenvejecimiento (inflamación crónica). También son la base de dermatosis fotocondicionadas, en las que el sol produce un estímulo inflamatorio que desencadena la enfermedad (lupus eritematoso, erupción lumínica polimorfa, urticaria solar,...) Las propiedades inmunosupresoras de la radiación UV se manifiestan en la fotocarcinogénesis. Además, son el fundamento para el uso de fototerapia en dermatosis inflamatorias<sup>21, 22</sup>.

Actualmente se sugiere que los efectos pro-inflamatorios de la radiación UV implican el sistema inmune innato mientras que los efectos inmunosupresores y anti-inflamatorios implican el sistema inmune adaptativo antígeno-específico<sup>18, 23</sup>.

Las dianas cutáneas responsables de los efectos inmunomoduladores de la radiación UV son el ácido desoxirribonucleico (ADN) (mediante la formación de fotoproductos de ADN), el ácido urocánico del estrato córneo (mediante la isomerización inducida por la luz UV desde la forma *-trans* a la forma *-cis*) y los lípidos de la membrana celular (mediante la alteración del potencial *redox* de membrana)<sup>21, 24</sup>.

La luz UV actúa sobre mediadores solubles de la inflamación modificando la producción de factor de necrosis tumoral (*TNF-alfa*) y las interleucinas 6, 10 y 12. Además la luz UV tiene un efecto proapoptótico mediante la activación de vías dependientes de caspasas. Los linfocitos T son más susceptibles a la apoptosis inducida por UV que los queratinocitos o los monocitos. Esto explica la utilidad de la fototerapia en dermatosis mediadas por linfocitos T<sup>18, 25</sup>.

### I.4.3 Fotoenvejecimiento y fotocarcinogénesis

Los efectos a largo plazo de la radiación UV incluyen el fotoenvejecimiento y la fotocarcinogénesis.

Se conoce como fotocarcinogénesis a la aparición de tumores cutáneos primarios en zonas expuestas a radiación UV. Los tumores cutáneos relacionados más sólidamente con la fotocarcinogénesis son los denominados cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)<sup>26</sup> aunque también se han relacionado con el melanoma cutáneo<sup>27</sup>.

La carcinogénesis inducida por UV está originada por el daño directo sobre el ADN con inducción de oncogenes e inhibición de genes oncosupresores y por el efecto inmunosupresor de la radiación UV que bloquea el reconocimiento y eliminación de las neoplasias cutáneas por parte del sistema inmune<sup>18, 28</sup>.

La exposición a la radiación UV produce una mutación característica en el ADN (conversión de citosina a timina) mediante la formación de dímeros de ciclobutano de pirimidina<sup>29</sup>. Antiguamente se creía que el efecto carcinogénico de la radiación UV se limitaba al espectro UVB<sup>29, 30</sup>. Sin embargo se ha comprobado que también se produce con la radiación UVA<sup>31</sup>. Las mutaciones originadas por dímeros de pirimidina en el gen TP-53 se han identificado en las queratosis actínicas premalignas inducidas por UV y en los carcinomas epidermoides cutáneos en áreas fotoexpuestas<sup>30</sup>. Por esta razón la *International Agency for Research on Cancer* ha catalogado tanto a la radiación UVB como la UVA como carcinogénicas en humanos<sup>32</sup>.

El fotoenvejecimiento cutáneo consiste en la degeneración de la piel tras la exposición solar intensa mantenida. Se trata de un fenómeno con implicaciones cosméticas y funcionales (alteración de las funciones normales de la piel). Además, es un marcador directo del riesgo de fotocarcinogénesis, al estar ambos relacionados con una prolongada exposición a radiación UV.

Al contrario que la fotocarcinogénesis, el fotoenvejecimiento está ocasionado por la inflamación crónica de la piel fruto de la exposición prolongada a la radiación UV<sup>33</sup>. El aspecto distintivo del fotoenvejecimiento cutáneo son las arrugas, originadas por la pérdida de colágeno y el acúmulo de un material elastótico degenerado llamado elastosis solar<sup>18</sup>. Estos cambios se producen por la regulación al alza de proteasas de la matriz extracelular y la inhibición de la síntesis de colágeno<sup>34-36</sup>. Debido a que los cambios del fotoenvejecimiento se producen en la profundidad de la dermis, la radiación UVA (con un mayor potencial de penetración) es responsable en mayor medida que la UVB de este fenómeno<sup>37</sup>.

## I.5 Fuentes de radiación UV.

### I.5.1 Luz solar

El sol supone la principal fuente de luz infrarroja, visible y ultravioleta en humanos. La irradiancia total de la radiación solar es de 63.450.720 W/m<sup>2</sup> de los cuales a la atmósfera terrestre llega una intensidad relativamente constante de 1.353 W/m<sup>2</sup>. Esta energía es una mezcla de radiaciones de longitudes de onda entre 200nm y 4.000 nm que se divide en radiación ultravioleta, luz visible y radiación infrarroja.

La mayor parte de la radiación ultravioleta (90%) es absorbida en la atmósfera, de forma que en un día claro la radiación que llega a nivel del mar es 53% radiación infrarroja, 39% luz visible y 9% radiación UV.

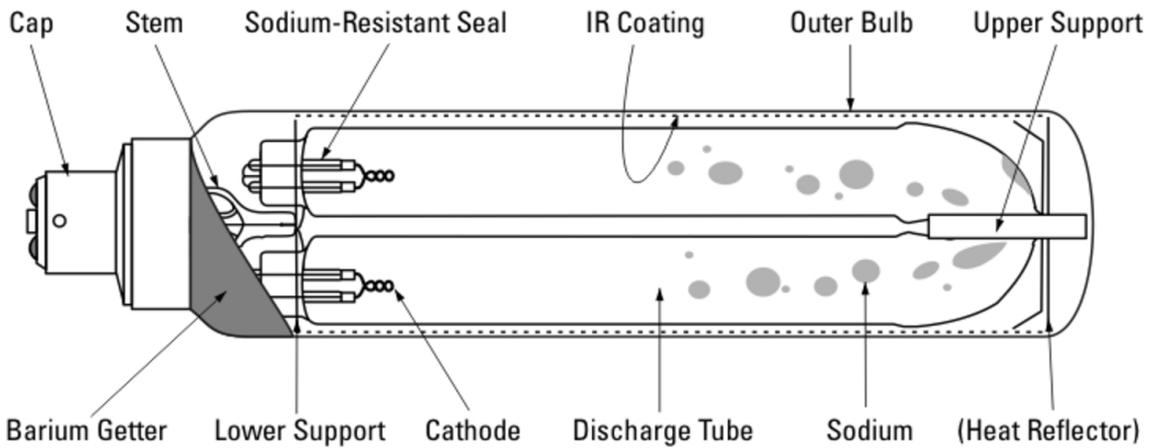
Aunque existe una importante proporción de UVC en la radiación solar, esta franja es absorbida en su práctica totalidad por el ozono de la estratosfera. La mayor parte de la radiación UVB es también absorbida en la estratosfera de modo que supone únicamente el 0,5% de toda la radiación en la superficie terrestre. Pequeños cambios en la proporción de ozono pueden producir grandes cambios con aumentos de la irradiancia en la superficie terrestre. Otros factores que modifican la radiación que alcanza la corteza son la latitud (mayor irradiancia en latitudes más cercanas al ecuador), la altitud (mayor irradiancia a mayor altitud), la geografía, la contaminación del aire, la hora del día y la reflexión de la luz sobre la superficie terrestre (como en zonas con hielo o nieve)<sup>38</sup>.

### I.5.2 Fuentes incandescentes

Las fuentes de luz incandescente (lámparas incandescentes, lámparas reflectoras y lámparas halógenas) emiten fundamentalmente en el espectro visible e infrarrojo. No suelen producir radiación por debajo de 360nm debido a que el vidrio o el cuarzo de su cubierta bloquea las longitudes de onda inferiores<sup>19</sup>.

### I.5.3 Lámparas de descarga.

Las lámparas de descarga emiten luz mediante la circulación de una carga eléctrica a través de gas plasma ionizado mediante la formación de un arco voltaico (figura I.1). El medio de propagación del arco eléctrico habitualmente es un gas noble, aunque se pueden añadir metales como sodio o mercurio que se evaporarán durante el funcionamiento y pasarán a formar parte de la mezcla de gases. La radiación poseerá una longitud de onda específica del tipo de gas ionizado. Esta radiación se puede mostrar tal y como es o se puede modificar añadiendo un recubrimiento a la cubierta de la lámpara que se excitará con la radiación emitida emitiendo luz de una longitud de onda distinta mediante un fenómeno de fluorescencia<sup>39</sup>.



**Figura I.1** Esquema de funcionamiento de una lámpara de arco voltaico de sodio.

Las lámparas de descarga o de arco voltaico incluyen las lámparas de xenon, las lámparas de mercurio de media y alta presión, las lámparas fluorescentes y las lámparas de haluros.

Las lámparas de xenon emiten UVC, UVB, UVA y luz visible. Su espectro de emisión es bastante similar al de la luz solar y se emplean habitualmente en la construcción de simuladores solares que emulan la radiación solar para la realización de exploraciones fotobiológicas.

Las lámparas de mercurio son fuentes de luz de arco voltaico compuestas por un electrodo de tungsteno y gas de mercurio a presión. Las lámparas de arco voltaico de mercurio tienen un amplio espectro de emisión en el rango UV. En fotobiología estas lámparas suelen emplearse como fuentes de radiación UVB, aunque la distribución de su emisión espectral corresponde fundamentalmente con UVA y luz visible<sup>19</sup>.

Las lámparas de mercurio de baja presión poseen picos espectrales en 184,5nm y 254nm, ambas en el rango UVC. En fotobiología se emplean habitualmente lámparas de mercurio de baja presión modificadas recubiertas con fósforo que absorbe la radiación de 254 nm y la devuelve en forma de longitudes de onda mayores. La composición química del revestimiento fosfórico determina la longitud de onda exacta de emisión. De esta manera se consiguen lámparas con emisión de luz UVA o UVB para la realización de tratamientos de fotobiología<sup>24</sup>.

La lámpara TL-01® producida por *Philips* es un modelo de lámpara de mercurio de baja presión que produce radiación UVB con picos de emisión en 311-312nm, conocida como UVB de banda estrecha (UVB-BE)<sup>11</sup>.

Las lámparas de haluros contienen, además de vapor de mercurio, un gas halógeno (habitualmente bromo o yodo). Poseen un espectro de emisión fundamentalmente de UVB y UVA. Se diferencian de las lámparas de presión de mercurio que emiten un rango continuo de radiación mientras que las lámparas de mercurio poseen picos estrechos de emisión<sup>19</sup>.

## I.6 Radiación UV en el tratamiento de enfermedades dermatológicas

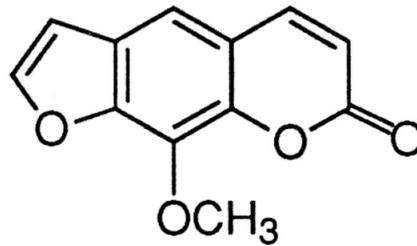
La fototerapia consiste en el uso de diferentes formas de luz para el tratamiento de enfermedades dermatológicas. La luz puede estar dentro de la franja visible, como en la terapia fotodinámica, aunque es mucho más habitual el empleo de luz en el rango UV. Las modalidades de luz UV utilizadas en fototerapia para tratar las diferentes dermatosis cutáneas son el UVB y el UVB-BE, el UVA asociado a un psoraleno (tópico u oral) y el UVA-1.

### I.6.1 Terapia UVA + Psoraleno oral

#### I.6.1.1 Concepto

La terapia UVA + Psoralenos (PUVA o PUVATERAPIA) consiste en la interacción entre la radiación ultravioleta A (340-400nm) y un fármaco fotosensibilizante denominado psoraleno. El objetivo de este tratamiento es producir una reacción fototóxica controlada. El psoraleno puede administrarse de forma sistémica por vía oral (PUVA-o), por vía tópica generalizada (PUVA en baño) o sólo en las localizaciones a tratar, por ejemplo en palmas y plantas (PUVA-pp).

Los psoralenos son furocumarinas de conformación lineal que pueden encontrarse en un gran número de plantas (sobre todo de los géneros *Rutaceae* y *Compositae*). Actualmente los psoralenos empleados en fototerapia se obtienen mediante síntesis química. El psoraleno utilizado habitualmente en PUVAterapia oral es el 8-metoxipsoraleno (8-MOP) (figura I.2)<sup>40</sup>.



**Figura I.2:** Estructura química del 8-metoxi-psoraleno

#### I.6.1.2 Procedimiento terapéutico

El 8-MOP se administra por vía oral en dosis de 0,6-0,8 mg/Kg 1-3 horas antes de la sesión de fototerapia. El tiempo de absorción depende de la formulación específica del fármaco.

El efecto terapéutico de la PUVAterapia se manifiesta en forma de un eritema retardado de aparición a las 48-72h.

La dosis inicial de UVA se puede calcular de dos maneras:

- En base al fototipo de *Fitzpatrick* del paciente. Se administran dosis superiores en pacientes con piel más bronceada y mayor resistencia al eritema. Debido a su sencillez y fiabilidad es la forma más empleada en nuestro medio<sup>41</sup>.

- Calculando la dosis fototóxica mínima (DFM) Se realiza una exploración fotobiológica administrando dosis crecientes de UVA. Se realiza una lectura a las 72h y se calcula la dosis inicial de UVA, habitualmente en un 50-70% de la DFM<sup>16</sup>.

Las dosis iniciales suelen oscilar entre 0,5 y 5 J/cm<sup>2</sup>. Sobre la dosis inicial se realizan incrementos de 0,5-1J/cm<sup>2</sup> hasta un máximo de 8-12J/cm<sup>2</sup>. La pauta más habitual son 2-3 sesiones por semana. Un ciclo completo de tratamiento suele durar unas 20-30 sesiones, lo cual equivale a 6-8 semanas de tratamiento.<sup>40</sup>

## I.6.2 Terapia UVA + psoralenos tópicos.

### I.6.2.1 Concepto

El psoraleno de la PUVAterapia se puede administrar de forma tópica. Su aplicación puede ser de dos formas:

- PUVA en baño, que permite una aplicación generalizada del psoraleno a toda la superficie corporal con la ventaja de reducir los niveles plasmáticos de psoraleno, evitar el primer paso hepático y aumentar la velocidad de metabolización, disminuyendo el tiempo de fotosensibilidad. De esta manera se evitan los efectos secundarios hepáticos y oculares. En esta modalidad la absorción de psoraleno es relativamente predecible y segura, aunque se recomienda comenzar a intensidades inferiores a las empleadas en la PUVAterapia oral para prevenir reacciones fototóxicas no deseadas<sup>42</sup>.
- La aplicación del psoraleno en forma de crema o loción tiene la ventaja de que se aplica únicamente en las zonas a tratar y por lo tanto evita la fototoxicidad en la piel normal. No obstante, tiene una serie de inconvenientes como son: irregularidad en la aplicación con riesgo de fototoxicidad, absorción sistémica en casos extensos o hiperpigmentación de las zonas sanas adyacentes. Por este motivo actualmente se recomienda sólo en dermatosis palmoplantares<sup>40, 43</sup>.

El PUVA tópico aplicado exclusivamente en localización palmoplantar permite limitar la fotosensibilidad a la zona tratada. Además, en caso de disponer de dispositivos específicos de emisión UV palmoplantar se puede limitar también la

irradiación a la zona afecta. Se puede emplear en todas las dermatosis susceptibles de tratamiento con PUVA que se localicen en las manos y en los pies<sup>44</sup>.

#### I.6.2.2 Procedimiento terapéutico:

- PUVA en baño: Se realiza una inmersión de la zona a tratar (palmas y plantas o cuerpo entero) en una solución acuosa de 8-MOP a una concentración 0,5 – 5mg/L. El baño debe tener una duración aproximada de 15-20 minutos. La irradiación se realiza inmediatamente tras el baño ya que el efecto fototóxico disminuye muy rápidamente debido al rápido metabolismo del psoraleno tópico. Las dosis de UVA y la planificación de las sesiones son equivalentes a las del PUVA oral, aunque se debe ejercer precaución adicional ya que los efectos son más imprevisibles.
- PUVA tópico: Se aplica una capa de psoraleno tópico a una concentración 0,1-0,01% en base lipídica (crema, ungüento, ...). El periodo de incubación suele ser de 20-30 minutos. Posteriormente se retira el sobrante de crema con una servilleta y se realiza la irradiación con UVA lo más rápido posible. Se realizan 2-3 sesiones por semana. con una dosis inicial de 1,5 J/cm<sup>2</sup> e incrementos semanales de 1 J/cm<sup>2</sup> hasta una dosis máxima de 8 J/cm<sup>2</sup>. El paciente debe evitar la exposición solar en las zonas tratadas hasta 4 horas después de realizar el tratamiento<sup>45</sup>.

### I.6.3 Terapia UVA-1

La radiación UVA se ha dividido arbitrariamente en UVA-1 (340-400nm) y UVA-2 (320-340nm). La razón de esta división es que la radiación UVA-2 tiene unas propiedades más similares a las del UVB en cuanto a capacidad para producir eritema y fotocarcinogénesis<sup>16</sup>.

La radiación UVA-1 posee una longitud de onda alta, y por lo tanto es una onda poco energética con una gran capacidad de penetración en los tejidos. Por este motivo alcanza una profundidad mayor a la de otros tratamientos con fototerapia y posee un importante papel inmunomodulador<sup>40</sup>.

En comparación con la radiación UVA de banda ancha, la radiación UVA-1 permite administrar dosis más altas de radiación en menos tiempo, con una menor capacidad eritematógena. Ha demostrado ser eficaz sobre todo en dermatitis atópica<sup>46</sup>, aunque se ha empleado con éxito en otras dermatosis<sup>47</sup>.

La radiación UVA-1 se administra habitualmente en 3-5 sesiones por semana con dosis máximas de hasta 80 J/cm<sup>2</sup>. El tiempo de tratamiento por sesión oscila entre 10 y 60 minutos<sup>48, 49</sup>. Existen tres formas de tratamiento: bajas dosis (<40 J/cm<sup>2</sup>), dosis media (40-80 J/cm<sup>2</sup>) y dosis alta (80-130 J/cm<sup>2</sup>). Actualmente existe evidencia de que el tratamiento a bajas dosis o a dosis intermedias es tan eficaz como el tratamiento a dosis altas, con menor riesgo de efectos secundarios a corto y largo plazo, tratamientos más cortos y con menos liberación de calor, por lo que el tratamiento es más cómodo<sup>50</sup>.

Uno de sus inconvenientes es que requiere cabinas especializadas con un coste de adquisición y mantenimiento alto, por lo que es un tratamiento que no suele estar disponible en los medios sanitarios de nuestro entorno.

#### I.6.4 Terapia UVB y UVB-BE

##### I.6.4.1 Concepto

La radiación UVB abarca el espectro de luz comprendido entre 290 y 320nm. Fue el primer régimen de fototerapia empleado para el tratamiento de la psoriasis<sup>6</sup>.

En el pasado se empleaba radiación UVB de banda ancha. Sin embargo, posteriores estudios demostraron que la franja en torno a 311nm era la que poseía una mayor eficacia en el tratamiento de la psoriasis<sup>9</sup>. Esto permitió el uso de dosis superiores de UVB, con un mayor efecto terapéutico y un bajo riesgo de fotoeritema<sup>16</sup>. Actualmente el UVB ha quedado relegado y sólo se emplea la modalidad UVB-BE<sup>41</sup>

##### I.6.4.2 Procedimiento terapéutico:

El cálculo de la dosis inicial puede calcularse según el fototipo cutáneo o en función de la Dosis Eritematógena Mínima (DEM)<sup>51</sup>. El cálculo de la DEM suele recomendarse debido a que la radiación UVB-BE no se ajusta exactamente al fototipo. Aun así, es más frecuente el cálculo de la dosis inicial en función del fototipo cutáneo por razones prácticas<sup>16</sup>.

La dosis inicial suele consistir en el 70% de la DEM o su equivalente en función del fototipo. Las dosis habituales de inicio oscilan entre 130 y 400mJ/cm<sup>2</sup>. Las sesiones se realizan 2-5 veces por semana. Como el eritema máximo se alcanza a las 24h, las dosis pueden incrementarse tras cada sesión entre 15 y 65mJ/cm<sup>2</sup>. Los incrementos de dosis pueden ser fijos o porcentuales del 10-20%. Algunos tratados proponen como objetivo terapéutico alcanzar un leve eritema asintomático<sup>16</sup>. La dosis máxima recomendable oscila entre 2.000 y 5.000 mJ/cm<sup>2</sup><sup>52</sup>. A diferencia del PUVA, no existe una dosis acumulada máxima reconocida ni un número máximo de sesiones recomendado.

## I.7 Indicaciones del tratamiento con fototerapia

La fototerapia es un tratamiento empleado en numerosas enfermedades dermatológicas. Aunque se han comunicado respuestas aceptables en múltiples dermatosis<sup>53, 54</sup> la mayor experiencia de uso de la fototerapia se tiene en la psoriasis, el vitíligo y la dermatitis atópica<sup>52, 53</sup>.

Todas las modalidades de fototerapia se han empleado en numerosas dermatosis. En la mayoría de los casos se trata de enfermedades inflamatorias que afectan a la epidermis y/o la dermis superficial-media. Debido a la baja penetración de la radiación la fototerapia no suele emplearse en enfermedades dermatológicas con afectación profunda de la dermis o la hipodermis.

El PUVA se emplea habitualmente como tratamiento de segunda línea en la psoriasis, aunque puede emplearse en numerosas dermatosis. Precisamente la gran versatilidad de esta técnica hace que haya sido un tratamiento extensamente empleado en dermatología. La tabla I.1 recoge las dermatosis más frecuentemente tratadas con PUVA.

Alopecia areata
Colagenosis perforante
Dermatitis actínica crónica
Dermatitis atópica
Enfermedad injerto contra huésped
Erupción polimorfa lumínica
Esclerodermia
Eccema crónico de manos
Foliculitis eosinofílica
Granuloma anular
Histiocitosis de células de <i>Langerhans</i>
Linfoma cutáneo de células T
Líquen plano
Mastocitosis
Necrobiosis lipoídica
Papuloeritrodermia de <i>Ofuji</i>
Papulosis linfomatoide
Pitiriasis liquenoide
Pitiriasis rubra pilaris
Protoporfiria eritropoyética
Prurito acuagénico
Psoriasis
Pustulosis palmoplantar
Síndrome de <i>Schnitzler</i>
Síndrome de <i>Sneddon-Wilkinson</i>
Síndrome de <i>Wells</i>
Urticaria solar
Urticaria pigmentosa
Vasculitis livedoide
Vitíligo

**Tabla I.1** Dermatosis tratadas con PUVA<sup>41</sup>.

Actualmente, la fototerapia UVB-BE suele ser la modalidad de tratamiento más empleada <sup>55, 56</sup>. Las razones fundamentales para esta preferencia son un buen perfil de eficacia y seguridad equiparable o superior al de la PUVAterapia y una mayor comodidad de uso<sup>54</sup>.

La principal indicación de la fototerapia UVB-BE es la psoriasis<sup>41, 57</sup> pero esta técnica también posee evidencia sólida en el tratamiento de la dermatitis atópica y en el vitíligo<sup>54</sup>. La tabla I.2 recoge las principales indicaciones de la UVB-BE<sup>41</sup>

Alopecia mucinosa
Dermatitis atópica
Dermatitis seborreica
Dermatosis perforantes
Enfermedad injerto contra huésped
Erupción polimorfa del embarazo
Foliculitis eosinofílica
Fotosensibilidad inducida por fármacos
Granuloma anular
Hidroa vacciniforme
Líquen plano
Papulosis linfomatoide
Pitiriasis liquenoide crónica
Pitiriasis rosada de <i>Gibert</i>
Pitiriasis rubra pilaris
Porfiria eritropoyética
Prurigo actínico
Prurigo nodular
Prurito acuagénico
Prurito asociado a policitemia vera
Prurito urémico
Psoriasis
Urticaria crónica
Vitíligo

**Tabla I.2** Dermatosis tratadas con UVB-BE<sup>41</sup>

## 1.8 Eficacia de la fototerapia en el tratamiento de enfermedades dermatológicas

La fototerapia en general posee una tasa aceptable de respuesta en las enfermedades dermatológicas para la que está indicada. Sin embargo, esta tasa de respuesta es muy variable y depende de la dermatosis motivo del tratamiento.

### 1.8.1 Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad crónica mediada por el sistema inmune producida por una combinación de factores predisponentes poligénicos y desencadenantes ambientales (infecciones, traumatismos, estrés,...)<sup>58</sup>.

La forma más común de psoriasis es la psoriasis vulgar o en placas, caracterizada por la aparición de placas eritematosas bien definidas con descamación gruesa en superficie. Estas lesiones aparecen frecuentemente en zonas extensoras como cuero cabelludo, codos, nalgas, cara anterior de piernas,...<sup>59</sup>

En función de la extensión de las lesiones y sus características clínicas la psoriasis puede ser de gravedad leve, moderada o grave. Existen escalas validadas para objetivar la gravedad de la psoriasis. Una las escalas más empleadas es la conocida como índice *PASI (Psoriasis Area and Severity Index)*. Esta escala tiene en cuenta la superficie corporal afectada y el grado de eritema, induración y descamación de las placas en las diferentes localizaciones<sup>59-61</sup>.

El *PASI* puede oscilar entre 0 y 72. Se habla de psoriasis moderada-grave cuando el *PASI* es superior a 10<sup>62, 63</sup>. El índice *PASI* es útil fundamentalmente para objetivar la gravedad de la psoriasis y medir la respuesta al tratamiento. Clásicamente se ha considerado como objetivo terapéutico alcanzar una reducción porcentual del índice *PASI* superior al 75% del *PASI* basal (*PASI-75*)<sup>64</sup>. Actualmente, con el desarrollo de terapias más eficaces para la psoriasis se sugiere un objetivo más exigente, con reducción de al menos el 90% del valor del *PASI* inicial (*PASI-90*)<sup>65</sup>.

El tratamiento de la psoriasis moderada-grave requiere habitualmente abordajes sistémicos asociados o no a tratamiento tópico<sup>58</sup>. Los tratamientos empleados habitualmente en este grupo de pacientes son: fototerapia, acitretino<sup>66</sup>, metotrexato<sup>67</sup>, ciclosporina<sup>68</sup>, apremilast<sup>64</sup> y terapias biológicas dirigidas<sup>59, 67, 69, 70</sup>. El uso de estas terapias sistémicas se considera en los siguientes casos<sup>58</sup>:

- Psoriasis que no responde adecuadamente a tratamiento tópico.
- Psoriasis con extensión significativa de las lesiones que dificulta el tratamiento tópico (superficie corporal afectada superior al 5-10%).
- Psoriasis en placas con índice *PASI* superior a 10.
- Psoriasis en localizaciones difíciles de controlar con tratamiento tópico (cuero cabelludo, palmas y plantas, cuero cabelludo,...).

Uno de los factores que puede condicionar la elección de un tratamiento u otro es la presencia de enfermedades acompañantes asociadas a la psoriasis (comorbilidades) que se encuentran con frecuencia en estos pacientes<sup>71-74</sup>.

Actualmente las guías clínicas posicionan la fototerapia como tratamiento de primera línea en la psoriasis moderada-grave. Se considera una alternativa válida al tratamiento sistémico farmacológico y algunos autores la consideran de primera elección por razones de coste, eficacia y seguridad<sup>41</sup>.

### I.8.1.2 PUVA en el tratamiento de la psoriasis en placas

La PUVAterapia es un tratamiento de primera elección en el tratamiento de la psoriasis en placas grave y en la psoriasis moderada que no responde a tratamiento con UVB-BE. Actualmente el uso de PUVA antes del tratamiento sistémico clásico en pacientes con psoriasis moderada o grave que no responde a UVB-BE cuenta con un grado de recomendación B y un nivel de evidencia 1+<sup>53</sup>.

La eficacia del PUVA en la psoriasis en placas ha sido comparada con placebo en un ensayo clínico aleatorizado por *Sivanesan, SP. et al (2009)*. Se trataron 30 pacientes con PUVA oral comparándolos con 10 pacientes tratados con placebo. Ningún paciente tratado con placebo alcanzó el *PASI-75* mientras que el 63% de los pacientes en el análisis por intención de tratar y el 86% de los pacientes en el análisis por protocolo alcanzaron el *PASI-75*<sup>75</sup>.

*Archier, E. et al. (2012)* realizaron una revisión sistemática de la literatura valorando la eficacia de PUVA y UVB-BE en el tratamiento de la psoriasis. Analizaron 11 trabajos estudiando la eficacia del PUVA, obteniendo una tasa global de *PASI-75* del 80%<sup>76</sup>.

La terapia PUVA no se ha comparado directamente con tratamientos sistémicos clásicos. No obstante, la comparación indirecta frente a placebo ha sugerido que

su eficacia es similar a la de los ésteres del ácido fumárico, la ciclosporina, y el metotrexato<sup>53</sup>. En un análisis basado en registros de pacientes, el PUVA ha demostrado ser superior a etanercept, adalimumab, alefacept y efalizumab<sup>77</sup>. No ha demostrado ser superior a infliximab ni a ustekinumab<sup>77</sup>.

#### I.8.1.3 UVB-BE en el tratamiento de la psoriasis.

La eficacia del tratamiento de la psoriasis con UVB y UVB-BE ha sido demostrada ampliamente<sup>54</sup>. *Dawe, RS. et al.* (2003) realizaron un metaanálisis de todos los trabajos comparativos de UVB-BE con UVB de banda ancha, concluyendo que la primera modalidad poseía mayor eficacia y seguridad<sup>78</sup>. Actualmente no existe ninguna ventaja descrita de UVB de banda ancha frente a UVB-BE. El tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave con UVB-BE se ha recomendado en todos los casos por delante del tratamiento con UVB de banda ancha (nivel de recomendación A, calidad de evidencia 1)<sup>54</sup>.

*Archier, E. et al.* (2012) realizaron una revisión sistemática de la literatura valorando la eficacia de UVB-BE o PUVA. Analizaron 13 trabajos estudiando la eficacia del UVB-BE, obteniendo una tasa global de *PASI-75* del 70%<sup>76</sup>.

*Calzavara-Pinton, PG. et al.* (2013) analizaron 322 pacientes con psoriasis en placas tratados con UVB-BE tres veces por semana. El 81,4% de los pacientes alcanzaron el *PASI-75* tras 8 semanas de tratamiento, el 13,7% de los pacientes no respondieron y el 5% de los pacientes abandonaron el tratamiento<sup>79</sup>.

Existe controversia acerca de la eficacia de UVB-BE frente a PUVA y se han realizado numerosos estudios comparando ambos métodos.<sup>78, 80-88</sup> En general la

conclusión de estos estudios es que PUVA era superior a UVB-BE cuando éste último se administraba 2 veces por semana y que era igual de efectivo cuando UVB-BE se administraba 3 veces por semana<sup>89</sup>.

Por esta razón, y en base a criterios de seguridad, comodidad y eficacia, actualmente se recomienda el tratamiento con UVB-BE por delante de PUVA en el tratamiento de la psoriasis en placas<sup>41, 58, 90</sup>.

### I.8.2 Psoriasis en gotas

La psoriasis en gotas es una forma clínica de psoriasis que se manifiesta mediante pápulas y pequeñas placas eritematodescamativas que aparecen de forma brusca y generalizada. A diferencia de la psoriasis en placas, la psoriasis en gotas afecta más frecuentemente a niños y adolescentes<sup>91</sup>. En un porcentaje significativo de pacientes este trastorno se ve precedido por una infección bacteriana de la vía respiratoria superior<sup>92</sup>.

La eficacia de la fototerapia u otros tratamientos en la psoriasis en gotas está basada en trabajos con evidencia muy baja, habiéndose en la mayoría de los casos extrapolado los resultados obtenidos en la psoriasis en placas<sup>93</sup>. En otros estudios de eficacia de psoriasis se han analizado conjuntamente los datos de pacientes con psoriasis en placas y en gotas, por lo que estrictamente los resultados no se pueden extrapolar a ninguna de las dos indicaciones<sup>53, 54</sup>.

*Chalmers, R.J. et al* (2001). han realizado una revisión sistemática de la literatura sin encontrar ningún ensayo clínico en los que se estudie la efectividad de los tratamientos comúnmente empleados en la psoriasis en gotas<sup>94</sup>.

*Fernández-Guarino, M. et al.* (2016) recogieron 67 pacientes adultos con psoriasis en gotas tratados con UVB-BE con una media de 19,9 sesiones y dosis medias de 14mJ/cm<sup>2</sup>. El 77,6% alcanzaron una respuesta PASI-90 manteniéndose el efecto en el 88% tras 18 meses de seguimiento<sup>95</sup>.

### I.8.3 Psoriasis palmoplantar:

La psoriasis palmoplantar es una forma clínica de psoriasis que se caracteriza por una afectación exclusiva o predominante de la piel de palmas y plantas. Las lesiones clínicas consisten en descamación con hiperqueratosis y fisuración o pústulas localizadas en la región central de palmas y plantas<sup>96</sup>.

Aunque puede aparecer en hombres y mujeres de cualquier edad, se trata de una enfermedad que frecuentemente aparece en mujeres entre la sexta y séptima década de vida<sup>97</sup>. Se ha descrito también una fuerte asociación con el tabaquismo<sup>98</sup>.

Aunque el tratamiento de la psoriasis palmoplantar es similar al de la psoriasis en placas<sup>59</sup>, la psoriasis palmoplantar se caracteriza por una mayor resistencia al tratamiento tanto tópico como sistémico<sup>99, 100</sup>.

Al igual que la psoriasis en placas, la psoriasis palmoplantar se beneficia del tratamiento con fototerapia<sup>101-103</sup>. La característica localización de las lesiones la hace una excelente candidata al tratamiento con PUVA tópico, tanto en baño como en crema. La existencia de fuentes de luz UVA diseñadas para el tratamiento de palmas y plantas permite también limitar la irradiación a las zonas afectas<sup>96-98, 100, 104</sup>.

*Sezer, E. et al.* (2007) realizaron un ensayo apareado derecha-izquierda comparando UVB-BE versus PUVA tópico en las extremidades de 25 pacientes con psoriasis palmoplantar. En el grupo PUVA tópico se observó una resolución completa en el 24% de los pacientes y una mejoría moderada en el 71%. En el grupo UVB-BE se observó una mejoría moderada en el 43% de los pacientes<sup>105</sup>.

*Carrascosa, JM. et al.* (2013) estudiaron 48 pacientes con psoriasis palmoplantar tratados con PUVA tópico en crema. Se consiguió una respuesta aceptable en el 60% de los pacientes tras 33 sesiones de tratamiento. La tolerancia al tratamiento fue muy buena, aunque aparecieron efectos secundarios en el 25% de los pacientes siendo el más frecuente el eritema leve (18%)<sup>97</sup>.

*Adisen, E. et al.* (2009) estudiaron 114 pacientes con psoriasis palmoplantar de los cuales 30 recibieron tratamiento con PUVA-pp. Encuentran una respuesta marcada en el 46,7% de los pacientes, una respuesta parcial en el 13,3% de los pacientes y una ausencia de respuesta en el 40% de los pacientes<sup>106</sup>.

#### I.8.4 Vitíligo

El vitíligo es una dermatosis cutánea adquirida de origen autoinmune consistente en una pérdida de los melanocitos de piel y mucosas. Se manifiesta clínicamente mediante la aparición de máculas acrómicas en diferentes localizaciones (periorifical, zonas acras, zonas extensoras, piel previamente lesionada,...). Se trata de una enfermedad relativamente común con una prevalencia en la población de en torno al 1-2%<sup>107</sup>.

El objetivo del tratamiento del vitíligo es detener la progresión de la enfermedad y conseguir la repigmentación de las zonas afectas. Las opciones terapéuticas incluyen el uso de corticosteroides tópicos, inhibidores de la calcineurina tópicos, derivados de la vitamina D y fototerapia<sup>108, 109</sup>. Ninguno de ellos tiene una eficacia absoluta y en ocasiones se requiere una combinación de terapias. La combinación de tratamientos y, en concreto, la combinación de tratamiento tópico con fototerapia han demostrado ser considerablemente más eficaces que el tratamiento en monoterapia<sup>107, 110, 111</sup>.

La fototerapia en monoterapia se recomienda como tratamiento de primera línea en el vitíligo con un nivel de evidencia A tanto para la modalidad PUVA como UVB-BE<sup>112-115</sup>.

El PUVA tópico u oral empleando UVA y 8-MOP se ha empleado con éxito en el vitíligo<sup>116, 117</sup>. No obstante, aunque la mayoría de los pacientes consiguen un cierto grado de mejoría cosmética, la repigmentación total es muy infrecuente. Se requieren habitualmente regímenes más prolongados de lo habitual (entre 50 y 300 sesiones) para alcanzar una respuesta óptima<sup>118</sup>.

En una revisión sistemática *Cochrane, Whitton, M. et al. (2016)* analizaron 96 ensayos clínicos con un total de 4.512 participantes. La mayoría de los ensayos se centraban en el tratamiento con fototerapia en monoterapia o en combinación con tratamiento tópico. No obstante, se trataba de estudios muy heterogéneos con un riesgo considerable de sesgo. Las conclusiones a las que llegaron es que, si bien el vitiligo es una enfermedad incurable y sin ningún tratamiento específico, la fototerapia es un pilar fundamental en el manejo de los pacientes con vitiligo<sup>118</sup>.

*Min Bae, J et al. (2017)* realizaron un metaanálisis de 35 estudios comparando 1.428 pacientes encontrando una respuesta parcial al tratamiento con UVB-BE en el 74% de los pacientes a los 6 meses y en el 75% a los 12 meses. Una respuesta completa o casi completa se obtuvo en el 19% de los pacientes a los 6 meses y el 36% a los 12 meses. La respuesta fue superior en las lesiones que afectaban a la región facial y mucho menor cuando las lesiones afectaban a las zonas acras (manos y pies) <sup>119</sup>.

En un documento de consenso, el *Vitiligo Working Group* recomendó realizar 2-3 dosis semanales de UVB-BE con una dosis inicial de 200mJ/cm<sup>2</sup> y aumentos progresivos de un 10-20% de intensidad hasta una dosis por sesión máxima de 1.500mJ/cm<sup>2</sup> en la cara y 3.000 mJ/cm<sup>2</sup> en el cuerpo recomendando una evaluación de la respuesta clínica tras 18-36 sesiones y retirando el tratamiento si no existe respuesta tras 48 sesiones<sup>120</sup>. No obstante, se ha descrito la existencia de respondedores lentos que pueden presentar respuestas significativas tras hasta 72 sesiones de tratamiento. No existe evidencia de una dosis máxima acumulada recomendable<sup>120, 121</sup>.

### I.8.5 Dermatitis atópica

La dermatitis atópica es una de las dermatosis crónicas inflamatorias más frecuentes. Las características típicas de la dermatitis atópica son el prurito y un curso crónico y recidivante comenzando habitualmente durante la infancia<sup>122</sup>. En niños predomina un patrón inflamatorio agudo afectando a las mejillas y la zona extensora de extremidades mientras que en adultos existe un cambio hacia lesiones crónicas con hiperqueratosis y liquenificación en áreas flexurales<sup>123-125</sup>.

Actualmente el manejo de la dermatitis atópica incluye la evitación de factores desencadenantes, los cuidados de la piel para compensar el defecto en la función de barrera, terapia tópica antiinflamatoria (corticoides e inhibidores de la calcineurina) y en casos seleccionados tratamiento sistémico<sup>125, 126</sup>.

El tratamiento con fototerapia de la dermatitis atópica se recomienda como tratamiento de segunda línea con una grado de recomendación B y un nivel de evidencia II en casos moderados o graves en los que han fallado las medidas de primera línea (hábitos de vida, cuidados de la piel y tratamiento tópico de los brotes)<sup>127, 128</sup>.

Los pacientes con dermatitis atópica moderada o grave pueden beneficiarse del tratamiento con PUVA tópico u oral<sup>129-132</sup>. Los esquemas de tratamiento son similares a los empleados en la psoriasis<sup>128</sup>. No obstante, en comparación con la psoriasis, la dermatitis atópica responde peor al PUVA y requiere un mayor número de tratamientos<sup>127, 128</sup>. Por esta razón la fototerapia PUVA ha quedado relegada a un segundo plano en favor de la fototerapia UVB-BE<sup>133-135</sup>.

El tratamiento con UVB-BE ha demostrado disminuir las puntuaciones en escalas específicas de dermatitis atópica y la necesidad de corticoides tópicos potentes en varios ensayos clínicos aleatorizados<sup>127, 128</sup>. Estos efectos beneficiosos del UVB-BE pueden mantenerse hasta 6 meses tras finalizar el esquema de tratamiento<sup>136</sup>.

El tratamiento habitual con UVB-BE en la dermatitis atópica consiste en 3 sesiones por semana durante 6 semanas<sup>137</sup>. En un inicio se administraban dosis cercanas a la DEM. Sin embargo, se ha demostrado que dosis del 50% de la DEM tienen una eficacia similar con menor riesgo de efectos secundarios<sup>52, 128</sup>. También puede realizarse un cálculo de la dosis en base al fototipo, de manera similar a como se hace en la psoriasis.

La mayoría de estudios han demostrado la efectividad y la seguridad de la fototerapia en pacientes pediátricos, siendo habitualmente un tratamiento efectivo y bien tolerado<sup>138-140</sup>. Sin embargo, el riesgo teórico de fotocarcinogénesis es superior en este colectivo<sup>139</sup>. Por esta razón y por consideraciones prácticas (pérdida de horas lectivas, falta de cooperación,...) la fototerapia no es un tratamiento generalmente empleado en la población pediátrica<sup>127, 136</sup>. A pesar de esto, la fototerapia puede emplearse en casos graves o refractarios de dermatitis atópica en la infancia<sup>139, 141</sup>. En estos casos se recomienda el uso de UVB-BE por su mejor perfil de seguridad a corto y largo plazo<sup>138, 139</sup>.

### I.8.6 Micosis fungoide

La micosis fungoide es una enfermedad neoplásica causada por una expansión clonal de linfocitos T en la epidermis. Clínicamente se manifiesta en forma de máculas pruriginosas que tras un tiempo indeterminado pueden evolucionar a placas o incluso a lesiones tumorales. En ocasiones puede haber extensión de las células tumorales a los ganglios linfáticos o a la sangre periférica<sup>142</sup>.

Se trata de una enfermedad indolente que puede permanecer estable o incluso regresar espontáneamente en un número considerable de casos.

El tratamiento de la micosis fungoide depende de la agresividad de la enfermedad. En estadios iniciales no es necesario el tratamiento incisivo, siendo suficiente con medidas dirigidas a la piel. En estadios más avanzados con afectación cutánea extensa o sistémica se requieren tratamientos más agresivos<sup>112</sup>.

La fototerapia UV puede utilizarse en la micosis fungoide en estadios precoces como una forma de tratamiento dirigida contra la piel. Tanto el PUVA como el UVB-BE se recomiendan como tratamiento de primera línea en estos estadios con un nivel de evidencia B<sup>112</sup>.

*Gathers, RC. et al. (2002)* estudiaron 24 pacientes con micosis fungoide en estadio precoz tratados con UVB-BE obteniendo una respuesta completa en el 54% de los pacientes, una respuesta parcial en el 29% y ausencia de respuesta en el 16,7%. El 20% de los pacientes que alcanzaron una respuesta completa o parcial recidivaron en un plazo medio de 3 meses<sup>142</sup>.

Algunos trabajos sugieren que PUVA es superior a UVB-BE en el tratamiento de la micosis fungoide.<sup>53</sup> Una razón atribuida para este fenómeno es que la penetración de la radiación UVB-BE es más limitada y puede no alcanzar la profundidad de una placa de micosis fungoide<sup>143</sup>. Sin embargo, estos resultados no son constantes<sup>54</sup>.

*Diederer, P. et al.* (2003) realizaron un estudio retrospectivo comparando la eficacia de PUVA y UVB-BE en 56 pacientes con micosis fungoide. La tasa de respuestas completas fue del 81% en el grupo UVB-BE y del 71% en el grupo PUVA, con un periodo de remisión de 25 y 23 meses respectivamente<sup>144</sup>.

*Ahmad, K. et al.* (2007) describieron en un estudio retrospectivo de 40 pacientes una tasa de respuesta total del 50% y una respuesta parcial del 33% tras el tratamiento con UVB-BE frente al tratamiento con PUVA, en el que encuentran una respuesta total en el 64% y una respuesta parcial en el 21%<sup>145</sup>.

Ante estos resultados, UVB-BE se ha considerado equivalente a PUVA en el tratamiento de la micosis fungoide (grado de recomendación D, nivel de evidencia III)<sup>54</sup>.

### 1.8.7 Prurigo nodular

El prurigo nodular es una dermatosis consistente en pápulas excoriadas simétricas en la zona extensora de extremidades, porción superior de la espalda, región lumbosacra y nalgas. Es característico un respeto de las zonas inaccesibles por el rascado<sup>146</sup>.

Las lesiones del prurigo nodular están causadas por el rascado crónico y repetitivo de la piel, asociando generalmente un trastorno cutáneo pruriginoso subyacente (dermatitis atópica, insuficiencia renal, trastornos psiquiátricos,...). Las lesiones de prurigo nodular son también pruriginosas debido a una hipertrofia y aumento de densidad de nervios productores de sustancia-P. Esto conduce a una perpetuación del ciclo prurito-rascado con mantenimiento de las lesiones<sup>147</sup>.

El tratamiento habitualmente se dirige a interrumpir el ciclo de prurito-rascado. Los tratamientos empleados incluyen corticoides tópicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, fototerapia, ciclosporina, talidomida o capsaicina tópica<sup>148, 149</sup>. La fototerapia con UVB-BE o PUVA se ha probado con un cierto éxito en el tratamiento del prurigo nodular<sup>150, 151</sup>. Ambas modalidades cuentan con una recomendación como tratamiento de segunda línea con un nivel de evidencia B<sup>112</sup>.

*Nakamura, M. et al* (2016). realizaron una revisión sistemática encontrando 6 estudios experimentales y 5 cuasi-experimentales demostrando la eficacia y seguridad de la fototerapia en el prurigo nodular, ya sea en monoterapia o en combinación<sup>152</sup>.

*Karvonen, J. y Hannuksela, M.* (1985) emplearon PUVA tópico en 63 pacientes con prurigo nodular con una dosis acumulada media de 7 J/cm<sup>2</sup>. El 81% de los pacientes experimentó una mejoría significativa. Sin embargo, tras 1-6 años de seguimiento sólo el 18% de los pacientes que respondieron al tratamiento permanecían en remisión completa<sup>153</sup>.

*Gambichler, T. et al.* (2016) trataron 33 pacientes con prurigo con PUVA tópico en baño, UVA1 o UVB-BE encontrando una eficacia superior en los pacientes que recibieron PUVA o UVA1 frente a UVB-BE<sup>154</sup>.

#### I.8.8 Granuloma anular:

El granuloma anular es una enfermedad inflamatoria consistente en la aparición de pápulas pequeñas agrupadas que adoptan una configuración anular. Las lesiones habitualmente son simétricas y se localizan en zonas acras. Se puede presentar en hombres y mujeres de cualquier edad, aunque se ha descrito una mayor frecuencia de esta enfermedad en pacientes con diabetes<sup>155, 156</sup>.

La fototerapia UVB-BE se ha empleado en el granuloma anular, contando con un grado de recomendación C y una calidad de evidencia IV<sup>54, 157</sup>. La fototerapia PUVA también se ha empleado con éxito en esta enfermedad<sup>158-161</sup>.

*Cunningham, L. et al.* (2016) realizaron un estudio retrospectivo de 20 pacientes mujeres con granuloma anular generalizado tratadas con PUVA o UVB-BE. 10 pacientes fueron tratados con PUVA, 8 pacientes fueron tratados con UVB-BE y 2 pacientes fueron tratados con ambas modalidades. El porcentaje de pacientes que consiguió la remisión completa o una enfermedad residual mínima fue del 66,6% con PUVA y del 70% en los pacientes tratados con UVB-BE<sup>162</sup>.

### I.8.9 Urticaria solar

La urticaria solar es un trastorno caracterizado por una tolerancia a diferentes partes del espectro de la luz solar. Se caracteriza por la aparición de habones en zonas fotoexpuestas en un plazo de minutos-horas tras la exposición solar<sup>163</sup>. Se trata en realidad de una forma particular de urticaria física inducida por radiación electromagnética. Las formas de luz que se relacionan con más frecuencia en la urticaria solar son el espectro visible y la luz UVA<sup>164</sup>.

La fototerapia UVA se ha usado para prevenir los episodios de urticaria solar en los pacientes que muestran sensibilidad a este espectro de la luz en un fenómeno conocido como hardening<sup>53</sup>. El uso de UVA en pacientes sensibles a esta longitud de onda requiere extremar la precaución para desencadenar episodios de urticaria durante el tratamiento<sup>165</sup> por lo que se requieren sesiones frecuentes y lentamente progresivas<sup>166, 167</sup>.

Aunque la sensibilidad a UVB es mucho menos frecuente<sup>164</sup>, esta modalidad de fototerapia también se ha utilizado con éxito en la urticaria solar, en una modalidad conocida como espectro UVB-BE inhibitorio<sup>54</sup>. Esta modalidad de tratamiento, al no emplear longitudes de onda a las que el paciente es sensible, es más segura y cómoda de realizar, requiriendo menos sesiones y un aumento de dosis menos progresivo<sup>165</sup>.

*Calzavara-Pinton, PG. et al. (2012)* emplearon UVB-BE en 39 pacientes con urticaria solar con y sin sensibilización específica a radiación UVB. En ambos casos los pacientes comunicaron una mejoría notable de la tolerancia a la luz solar<sup>168</sup>.

## I.9 Adherencia terapéutica y efectos secundarios a corto plazo

### I.9.1 PUVA oral

El PUVA oral es, en general, bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes son el eritema y el prurito. También se ha descrito intolerancia intestinal y náuseas asociadas al 8-MOP. Los efectos secundarios graves son muy infrecuentes (tabla I.3).

Dolor cutáneo
Empeoramiento de la psoriasis previa
Pigmentación ungueal
Fotooncolisis
Desarrollo de ampollas tensas de contenido seroso
Penfigoide inducido por PUVA
Hipertrichosis
Disosmia
Erupciones liquenoides
Letargia
Cefalea
Rosácea
Dermatitis de contacto sistémica
Erupciones acneiformes
Inducción de lupus eritematoso
Fiebre medicamentosa
Hiperemia conjuntival

**Tabla I.3** Efectos secundarios agudos infrecuentes de la terapia PUVA

El 8-MOP puede producir hepatotoxicidad y su uso no se recomienda en pacientes con hepatopatía crónica, ya que el metabolismo retrasado puede aumentar la duración e intensidad del efecto fototóxico. Es un fármaco de categoría C de la FDA durante el embarazo y su uso no se recomienda, existiendo otras alternativas de tratamiento en la paciente embarazada<sup>40</sup>.

Las reacciones fototóxicas son infrecuentes y ocurren en un 10-15% de los casos<sup>169</sup>.

No obstante, cabe destacar que con frecuencia son reacciones retardadas que ocurren en 48-72 horas, por lo que existe riesgo de haber realizado posteriores tratamientos antes de apreciarse los síntomas de un exceso en la dosis.

El efecto carcinogénico de la PUVAterapia es dependiente de la dosis acumulada total y es apreciable por encima de 350 sesiones y con una dosis total de 1.000-1.500J/cm<sup>2</sup><sup>41</sup>.

Otros efectos secundarios a largo plazo son la aparición de arrugas, telangiectasias y queratosis actínicas. El desarrollo de cataratas tras la exposición a PUVA se ha observado en modelos de laboratorio pero no es un problema en la práctica clínica habitual<sup>170</sup>. Pacientes con diabetes o dermatitis atópica podrían tener cierta predisposición aumentada al desarrollo de cataratas<sup>171, 172</sup>.

*Martin, JA. et al. (2007)* recogieron los efectos secundarios encontrados tras 8.784 tratamientos con fototerapia. 299 pacientes recibieron tratamiento con PUVA oral y 1.675 pacientes recibieron tratamiento con PUVA tópico en baño (tabla I.4). La tasa de efectos secundarios fue de 1,3% en ambos grupos.

Apareció un efecto secundario grave en 1 paciente tratado con PUVA oral (0,3%) que desarrolló náuseas y síncope tras la administración de 8-MOP<sup>42</sup>.

*Cuesta-Montero, L.* (2014) estudió 103 pacientes tratados con PUVA terapia oral en la población de Alicante entre 2005 y 2011. La adherencia terapéutica fue del 79,6%. Se describieron efectos secundarios en el 31,1% de los tratamientos realizados. 8 pacientes (7,8%) suspendieron el tratamiento debido a la aparición de efectos secundarios<sup>173</sup>.

Estudio	Tamaño muestra	Efectos secundarios (total)	Efectos secundarios moderados-graves*	Adherencia terapéutica
<i>Cuesta-Montero, L. (2014)</i> <sup>173</sup>	103	31,10%	7,80%	79,60%
<i>Sapam, R et al (2012)</i> <sup>174</sup>	28	60,70%	11,80%	92,90%
<i>Salem, SA et al (2010)</i> <sup>80</sup>	18	49,50%	–	100
<i>Martin, JA. et al. (2007)</i> <sup>42</sup>	299	1,30%	0,30%	–
<i>Melski, JW. et al (1977)</i> <sup>175</sup>	1308	30,60%	–	–
<i>Wolff, K. (1990)</i> <sup>176</sup>	3175	72,00%	11,70%	–

**Tabla I.4** Adherencia terapéutica y efectos secundarios de la fototerapia PUVA comunicados en la literatura.

### I.9.2 PUVA tópico palmoplantar

El PUVA tópico palmoplantar permite limitar a la zona afectada (palmas y plantas) tanto el efecto fotosensibilizante como la radiación UVA recibida. De esta manera se limitan los efectos fotocarcinogénicos asociados al PUVA oral y se evitan los efectos secundarios secundarios a la absorción sistémica del psoraleno (fotosensibilidad ocular, hepatotoxicidad,...).

*Martin, JA. et al. (2007)* recogieron los efectos secundarios encontrados tras 8.784 tratamientos con fototerapia. Un total de 836 pacientes recibieron tratamiento con PUVA tópico palmoplantar (tabla I.5). La tasa de efectos secundarios fue de 0,8%. No apareció ningún efecto secundario grave<sup>42</sup>.

*Cuesta-Montero, L. (2014)* estudió 18 pacientes tratados con PUVA tópico de manos y pies en la población de Alicante entre 2005 y 2011. La adherencia terapéutica fue del 77,8%. Se describieron efectos secundarios en el 27,7% de los tratamientos realizados. 2 pacientes (11,1%) suspendieron el tratamiento debido a la aparición de efectos secundarios<sup>173</sup>.

Estudio	Tamaño muestra	Efectos secundarios (total)	Efectos secundarios moderados-graves*	Adherencia terapéutica
<i>Martin, JA. et al. (2007)</i> <sup>42</sup> .	836	0,80%	0,00%	–
<i>Taylor, CR. y Baron, ED. (1999)</i> <sup>177</sup>	80	32,50%	7,50%	70,00%
<i>Schempp, CM. et al (1997)</i> <sup>178</sup> .	28	0,00%	0,00%	–
<i>Khandpur, S. y Sharma, VK (2011)</i> <sup>179</sup>	25	22,00%	0,00%	–
<i>Cuesta-Montero, L. (2014)</i> <sup>173</sup>	18	27,70%	11,10%	77,80%
<i>Sezer, E. y Etikan, I. (2007)</i> <sup>180**</sup>	12	33,00%	0,00%	80,00%

**Tabla I.5** Adherencia terapéutica y efectos secundarios de la fototerapia PUVA tópica palmoplantar comunicados en la literatura.

### I.9.3 UVB-BE

Los efectos secundarios a UVB-BE son similares a los encontrados durante el tratamiento con UVB. El efecto secundario más frecuente es la fototoxicidad, definida como eritema, prurito o sensación urente en las zonas expuestas a la radiación<sup>40</sup>.

La prevalencia de efectos secundarios en pacientes tratados con UVB-BE oscila ampliamente según los estudios entre el 10% y el 94%. Esta alta variabilidad es debida a que no existen criterios consensuados de clasificación de los efectos secundarios secundarios a la fototerapia<sup>42</sup>. Esto origina que algunos autores consideren el eritema leve que puede aparecer frecuentemente en estos pacientes como un fenómeno esperable y no lo consideren un efecto secundario.

*Martin, JA. et al. (2007)* hallaron los efectos secundarios tras 8.784 tratamientos con fototerapia. De ellos, 5.974 tratamientos fueron con UVB-BE (tabla I.6). La tasa de efectos secundarios fue de 0,6%. Tres (0,05%) pacientes presentaron efectos secundarios graves (quemaduras y ampollas)<sup>42</sup>.

*Cuesta-Montero, L. (2014)* estudió 435 pacientes tratados con UVB-BE en la población de Alicante entre 2005 y 2011. La adherencia terapéutica fue del 82,3%. Las causas más frecuentes de incumplimiento terapéutico fueron la decisión propia del paciente (16,6%), la ausencia de respuesta al tratamiento (4,4%) y la aparición de efectos secundarios (4%). Ha descrito efectos secundarios en el 16,1% de los tratamientos realizados. Los más frecuentes fueron el eritema (55%), lesiones hiperpigmentadas (24%) y prurito (13%).

Nueve pacientes (2,1%) suspendieron el tratamiento debido a la aparición de efectos secundarios. El efecto secundario que con más frecuencia condicionó la suspensión del tratamiento fue el eritema (18 pacientes; 78,2%)<sup>173</sup>.

Estudio	Tamaño muestra	Efectos secundarios (total)	Efectos secundarios moderados-graves*	Adherencia terapéutica
<i>Martin, JA. et al. (2007)</i> <sup>42</sup>	5974	0,60%	0,05%	–
<i>Cuesta-Montero, L. (2014)</i> <sup>173</sup>	435	16,10%	2,10%	82,3%
<i>Schiener, R. et al (2007)</i> <sup>181</sup>	256	12,30%	1,50%	76,00%
<i>Chen, X. et al (2013)</i> <sup>182</sup>	247	–	5,00%	–
<i>Dawe, RS. et al (2005)</i> <sup>183</sup>	60	0,00%	0,00%	68,00%
<i>Salem, SA. et al (2010)</i> <sup>80</sup>	34	32,00%	0,00%	100,00%
<i>Sapam, R. et al (2012)</i> <sup>174</sup>	28	7,10%	0,00%	96,40%

**Tabla I.6** Adherencia terapéutica y efectos secundarios de la fototerapia UVB-BE comunicados en la literatura.

## I.10 Seguridad a largo plazo de la fototerapia: Fotocarcinogénesis

### I.10.1 PUVA y CCNM

Los efectos mutagénicos de la radiación UVA asociada a psoralenos se ha demostrado ampliamente en animales<sup>184, 185</sup>. Del mismo modo, existen numerosos estudios prospectivos que han demostrado un riesgo incrementado de desarrollar cáncer cutáneo no melanoma en los pacientes que han recibido tratamiento con PUVA.<sup>186,48,138</sup>

Aunque la mayoría de estudios coinciden en un riesgo aumentado de desarrollar CCNM en los pacientes que han recibido tratamiento con PUVA, no existe consenso en cuanto a la magnitud del impacto que tiene el PUVA sobre el riesgo basal de desarrollar cáncer de piel (tabla I.7)<sup>32, 53</sup>.

En EEUU la mayoría de estudios prospectivos han encontrado una relación entre el tratamiento con PUVA y el riesgo de carcinogénesis<sup>187-192</sup>. El riesgo ha sido mayor para el desarrollo de carcinomas epidermoides con una aumento de la incidencia incluso con dosis bajas de radiación y una relación directamente proporcional entre el número de sesiones y el riesgo de desarrollar CCNM. El riesgo de CCNM tras el tratamiento con PUVA persiste incluso tras la suspensión del mismo<sup>32</sup>.

*Stern, RS. et al.* (2012) han estudiado en EEUU la mayor cohorte de pacientes tratados con PUVA hasta la fecha. En ella se recogen 1.380 pacientes tratados con PUVA entre 1975 y 1976 y seguidos hasta el año 2005. 351 pacientes (25%) desarrollaron CEC al final del periodo de seguimiento y 330 pacientes (24%)

desarrollaron CBC. Tras ajustar por edad, género y otros factores de confusión el riesgo de desarrollar CEC se relacionó con el número total de tratamientos PUVA. El riesgo de CBC fue menor que el de CEC. Además, el riesgo aumentó al considerar todas las neoplasias cutáneas (y no sólo el primer tumor por tipo histológico) <sup>193</sup>.

En Europa los primeros estudios no lograron encontrar un riesgo aumentado de CCNM en los pacientes en tratamiento con PUVA<sup>32</sup>. Sólo los estudios de cohortes más recientes han encontrado una incidencia algo superior de CCNM en los pacientes tratados con PUVA en comparación con los registros nacionales de tumores de cada trabajo. El riesgo de CCNM ha sido inferior al encontrado en los estudios prospectivos de EEUU<sup>194-196</sup>.

*Lindelöf, B. et al.* (1999) estudiaron 4.799 pacientes tratados con PUVA en 11 centros de Suecia entre 1974 y 1985. El periodo medio de seguimiento fue de 16 años. Al finalizar el periodo de seguimiento se detectaron 68 casos de CEC. El Riesgo Relativo en comparación con la población general fue de 5,6 para hombres y 3,6 para mujeres<sup>197</sup>.

*Maiorino, A. et al.* (2016) publicaron el primer trabajo de fotocarcinogénesis por fototerapia en el área mediterránea. En él estudian retrospectivamente 92 pacientes tratados con fototerapia PUVA o UVB-BE en Roma (Italia). En dos de los 42 pacientes tratados con PUVAterapia (4,8%) se detectaron nueve tumores cutáneos de los cuales ocho fueron CCNM (7 CBC y 1 CEC) <sup>198</sup>.

*Grau-Salvat, C.* (2003) estudió en su Tesis Doctoral 296 pacientes de la provincia de Valencia (España). Los pacientes fueron tratados con PUVA oral detectando 20 CCNM en 13 pacientes (4,4%) tras un seguimiento medio de 11 años. El periodo de latencia en años desde el inicio del PUVA fue menor de 5 años en 8 pacientes (61,5%%), entre 5 y 10 años en 4 pacientes (30,8%) y superior a 10 años en 1 paciente ( 7,7%)<sup>129</sup>.

	Área de estudio	Tiempo medio de seguimiento (tiempo mínimo)	Tamaño muestra	Prevalencia de neoplasias	Riesgo carcinogénico estandarizado (IC 95%)
<i>Hönigsman, H. et al. (1980)</i> <sup>199</sup>	Suiza	5 años	246 pacientes	–	CCNM: 0
<i>Bruynzeel, I. et al. (1991)</i> <sup>196</sup>	Holanda (Leiden)	12,8 años	260 pacientes	CBC: 3,8% CEC: 1,5%	CBC: 5 (3-9) CEC: 12 (3 – 28)
<i>Lever, LR. et al. (1994)</i> <sup>195</sup>	Reino Unido	15 años (mínimo 6)	1.014 pacientes	CEC: 19%	–
<i>Stern, RS. y Laird, N. (1994)</i> <sup>189</sup>	EEUU (multicéntrico)	13,2	1.380 pacientes	CBC: 9,4% CEC: 10,4%	CBC: 2,5 (2,1 – 3) CEC: 11,9 (10,1 - 14)
<i>Lindelöf, B. et al. (1999)</i> <sup>197</sup>	Suecia	16 años	4.799 pacientes	1,4% (CEC)	CEC (hombres): 5,6 CEC (mujeres): 3,6
<i>Stern, RS. et al. (2012)</i> <sup>193</sup>	EEUU (multicéntrico)	28 años	1.380 pacientes	CEC: 25% CBC: 24%	CBC: 5 CEC: 30
<i>Maiorino, A. et al. (2016)</i> <sup>198</sup>	Italia (Roma)	5 años	92 pacientes	4,80%	–
<i>Grau-Salvat, C. (2003)</i> <sup>129</sup>	España (Valencia)	11 años (mínimo 2 años)	296 pacientes.	CCNM: 4,4%	CCNM: 3,8

**Tabla I.7** Relación entre PUVA y neoplasias cutáneas.

### I.10.2 PUVA y melanoma

El riesgo de melanoma asociado a PUVA es menos evidente. Los pacientes en tratamiento con PUVA frecuentemente desarrollan léntigos cutáneos en los que se pueden encontrar melanocíticos atípicos, lo cual supone un riesgo teórico aumentado de melanomas<sup>200</sup>.

*Stern, RS. et al.* (2001) detectaron un aumento del riesgo de melanomas en la población tratada con PUVA 5,4 veces superior al de la población normal (IC 95% 2,2 – 11,1). El riesgo fue superior en los pacientes que habían recibido más de 250 sesiones de PUVA<sup>187</sup>. El mismo autor demostró que el riesgo aumentaba hasta 8,4 (IC 95% 3,4 – 17,3) al aumentar el periodo de seguimiento hasta 25 años<sup>193</sup>.

En los estudios europeos en los que se ha comparado retrospectivamente la incidencia de melanoma en los pacientes en tratamiento con PUVA con los registros nacionales de cáncer no se ha encontrado un aumento de la incidencia en el desarrollo de melanomas<sup>196, 199, 201-203</sup>.

*Bruynzeel, I. et al.* (1991) analizaron 260 pacientes tratados con PUVA durante 12,8 años sin detectar ningún caso de melanoma maligno<sup>196</sup>.

*Henseler, T. et al.* (1987) estudiaron 1643 pacientes tratados con PUVA sin lograr demostrar ningún caso de melanoma maligno<sup>201</sup>.

*McKenna, KE. et al.* (1996) recogieron 245 pacientes tratados con PUVA y seguidos durante un periodo medio de 9,5 años sin encontrar ningún caso de melanoma maligno<sup>202</sup>.

### I.10.3 UVB-BE y fotocarcinogénesis

Aunque los efectos fotodegenerativos de UVB son conocidos<sup>204</sup>, el riesgo de CCNM y melanoma asociados al UVB-BE no se conoce con precisión<sup>32, 54</sup>.

Un metaanálisis del riesgo carcinogénico de UVB de banda ancha ha estimado un aumento de riesgo de cáncer de piel de 200/100.000 pacientes-año<sup>205-207</sup>. Este riesgo es inferior al descrito para PUVA.

En estudios experimentales, UVB-BE fue más carcinogénico que UVB de banda ancha en animales<sup>208, 209</sup> y se ha estimado que el riesgo en humanos es 2-3 veces superior al del UVB de banda ancha<sup>210, 211</sup>. No obstante, ningún trabajo ha conseguido demostrar un aumento de riesgo de CCNM o melanoma asociado a al tratamiento fototerápico con UVB-BE.

*Weischer, M. et al.* (2004) (tabla I.8) investigaron la incidencia de tumores cutáneos en un total de 126 pacientes con psoriasis en Alemania. Los pacientes habían recibido tratamiento con UVB-BE desde 1994 hasta 2000 con un seguimiento hasta 2003. Los datos se compararon con los del registro alemán de población (registro del centro interdisciplinar de cáncer de la Universidad de Tuebingen). Un paciente desarrolló un melanoma in situ durante el primer año de tratamiento. Ningún paciente desarrolló CCNM tras un periodo de seguimiento total de 5,6 años<sup>212</sup>.

*Man, I. et al.* (2005) estudiaron en Escocia 1908 pacientes tratados con UVB-BE durante 4 años. Se identificaron los pacientes que desarrollaron melanomas, CEC y CBC mediante los datos del Registro Escocés de Cáncer. La incidencia de cada tumor se comparó con la registrada en la población normal estratificando por edad y género. No se encontró una incidencia aumentada de CEC y melanoma, si bien se encontró un pequeño aumento en la incidencia de CBC (10 pacientes encontrados frente a 4,7 pacientes esperados en la población normal)<sup>213</sup>.

*Black, R.J. y Gavin, A.T.* (2006) compararon los tumores cutáneos diagnosticados en 484 pacientes tratados con UVB-BE con los niveles esperados de la población general utilizando el Registro de Cáncer de Irlanda del Norte. La incidencia de CCNM fue similar a la esperada en la población general. Sin embargo, este trabajo se limita a afirmar que la incidencia de neoplasias cutáneas no fue diferente a la de la población general, sin especificar los resultados<sup>214</sup>.

*Hearn, RMR. et al.* (2008) llevaron a cabo en Escocia el mayor estudio de incidencia de cáncer cutáneo en pacientes tratados con UVB-BE. Se recogieron los datos de 3.867 pacientes seguidos durante una media de tiempo de 5,5 años con seguimiento de 24.573 pacientes-año. De los 3.867 pacientes seguidos 1423 recibían UVB-BE como el primer tratamiento fototerápico y 2.463 pacientes habían recibido PUVA con anterioridad. Se detectaron neoplasias cutáneas en el 1% de la muestra estudiada. El estudio no consiguió encontrar un aumento significativo de neoplasias cutáneas en los pacientes tratados con UVB-BE si bien el subgrupo que había recibido tratamiento con PUVA presentó una incidencia superior de CBC en comparación con la población general<sup>215</sup>.

En el área mediterránea, *Maiorino, A. et al.* (2016) estudiaron 50 pacientes tratados con UVB-BE. Se detectaron 14 neoplasias en 6 pacientes (12%) de las cuales 12 eran CCNM (4 CBC y 8 CEC). El periodo de seguimiento fue de 4-10 años en los dos grupos tratados con UVB-BE<sup>198</sup>.

*Cuesta-Montero, L.* (2014) estudia en una Tesis Doctoral 154 pacientes tratados con UVB-BE en la población de Alicante entre 2005 y 2008. Se detectaron 8 pacientes con CCNM (5,2%) tratándose de 7 CBC y 1 CEC. El tiempo medio de seguimiento fue de 4,1 años<sup>173</sup>.

	Área de estudio	Tamaño muestral	Tiempo de seguimiento	Riesgo CCNM
<i>Maiorino, A. et al.</i> (2016) <sup>198</sup>	Italia (Roma)	50 pacientes	4-10 años	–
<i>Cuesta-Montero, L.</i> (2014) (2015) <sup>173</sup>	España (Alicante)	154 pacientes	4,1 años	–
<i>Hearn, RMR. et al.</i> (2008) <sup>215</sup>	Escocia	3.867 pacientes	5,5 años	CEC 2,0 (0,2 – 17,8) CBC 1,2 (0,3 – 4,2)
<i>Black, RJ. y Gavin, AT.</i> (2006) <sup>214</sup>	Irlanda del Norte	484 pacientes	NE	–
<i>Man, I. et al.</i> (2005) <sup>213</sup>	Escocia	1.908 pacientes	4 años	CEC 1,5 (0,2 – 5,4) CBC 2,1 (1,0 – 3,9)
<i>Weischer, M. et al.</i> (2004) <sup>212</sup>	Alemania (Tuebingen)	126 pacientes	5,7 años	–

**Tabla I.8** Relación entre UVB-BE y CCNM.

## I.11 Cáncer Cutáneo No Melanoma.

Se conoce como cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) todas las neoplasias cutáneas primarias originadas en la epidermis y diferentes al melanoma. El CCNM representa la neoplasia más frecuente en población caucásica<sup>216, 217</sup>.

El principal riesgo de CCNM es la exposición solar. Sin embargo existen otros factores predisponentes como las radiaciones ionizantes, el arsénico, la infección por virus del papiloma humano, enfermedades genéticas,....<sup>218-220</sup>

Los dos tipos principales de CCNM son el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma epidermoide cutáneo (CEC).

### I.11.1 Carcinoma basocelular

El CBC se origina en piel dañada por el sol<sup>221</sup>. Puede aparecer en cualquier zona de piel con folículos pilosos, siendo muy infrecuente en mucosas, palmas o plantas. Habitualmente aparece sobre piel sana, sin una lesión premaligna precursora<sup>222</sup>. Es la forma de CCNM más frecuente<sup>217, 223</sup>.

El tipo más frecuente de CBC es el carcinoma basocelular nodular. Este tumor se presenta como una pápula perlada con superficie lisa. Es frecuente la presencia de telangiectasias ramificadas en la superficie del tumor. En ocasiones puede ulcerarse. Este tumor aparece frecuentemente en la cara, especialmente en las mejillas, la región preauricular y retroauricular, el surco nasolabial, la frente y la sien. No obstante puede aparecer en cualquier zona de piel con presencia de folículos pilosos<sup>222-226</sup>.

Otras formas clínicas frecuentes de CBC son:

- **Carcinoma basocelular superficial:** Se presenta como una placa aplanada bien delimitada con descamación fina en superficie. El borde externo es irregular y está discretamente sobreelevado. Pueden aparecer costras en superficie. Esta forma de CBC es más frecuente en el tronco y extremidades. Crece muy lentamente y con un componente casi exclusivamente horizontal. Posee un pronóstico mejor que el CBC nodular.
- **Carcinoma basocelular morfeiforme:** Se presenta como una pápula o una placa deprimida o discretamente elevada de coloración rosada o blanquecina pseudo-cicatricial. La superficie es habitualmente lisa sin descamación o costras. Se trata de una forma agresiva de CBC con un componente vertical invasivo prominente y tendencia a la destrucción local. Además los bordes son mal definidos lo cual dificulta su extirpación completa.
- **Carcinoma basocelular fibroepitelial:** Variante infrecuente de CBC. Se presenta como una pápula sobreelevada sésil de tacto blando y superficie lisa. Suele aparecer en el tronco, y en concreto en la región lumbar. Es frecuente en pacientes con múltiples CBC superficiales.

El CBC tiene un comportamiento indolente, con bajo riesgo de metástasis locales o sistémicas<sup>224</sup>. El crecimiento local es lento, con baja tendencia a la invasión o destrucción de estructuras adyacentes, a excepción del CBC morfeiforme. El tratamiento estándar es la extirpación quirúrgica, que se puede realizar mediante extirpación con márgenes, curetaje y electrodissección o cirugía micrográfica<sup>227-233</sup>.

### I.11.2 Carcinoma epidermoide cutáneo

El CEC aparece habitualmente en piel intensamente dañada por el sol<sup>221</sup>. Es menos frecuente que el CBC, pero la asociación con el daño solar es mayor que la de éste<sup>218</sup>. Se trata, por lo tanto, de una neoplasia propia de pacientes con daño solar extenso, de edad avanzada y con un largo historial de actividad al aire libre sin fotoprotección<sup>220</sup>.

El CEC habitualmente aparece sobre una lesión premaligna, siendo la lesión precursora más frecuente la queratosis actínica. Puede aparecer en mucosas o en piel glabra.

La localización más frecuente de CEC es el cuero cabelludo en pacientes con alopecia, la cara, el cuello y la superficie extensora de antebrazos y manos. Se manifiesta como una pápula o tumoración rosada o rojiza. La evolución es variable, pudiendo crecer lentamente o de forma rápida con dolor y destrucción de estructuras adyacentes.

A diferencia del CBC, el CEC puede metastatizar. Las metástasis linfáticas en los ganglios de drenaje de la zona afecta son la forma más frecuente, aunque también se han descrito metástasis por vía hematológica<sup>234</sup>.

El tratamiento del CEC debe ser precoz y definitivo, para evitar el avance de la enfermedad. Habitualmente la extirpación quirúrgica con márgenes de seguridad es el estándar de tratamiento<sup>231, 235</sup>.

### I.11.3 Incidencia de CCNM

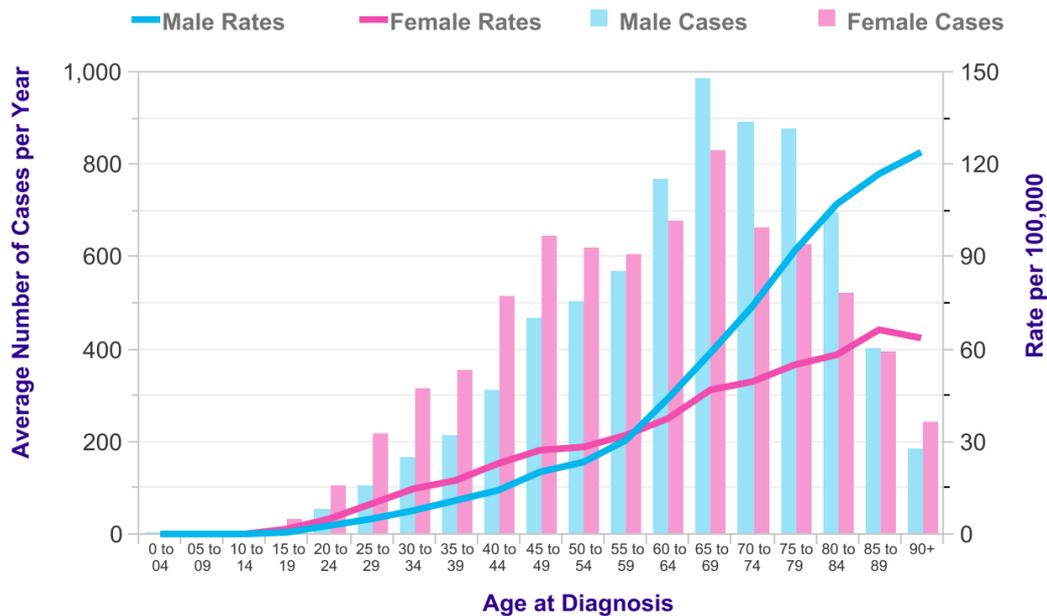
El CCNM se presenta en cualquier lugar del mundo y en cualquier raza<sup>216</sup>. Su incidencia es muy alta y supera en número al del resto de neoplasias malignas humanas en conjunto. Aun así la incidencia presenta una gran variabilidad geográfica, debido a que no todos los seres humanos presentan la misma susceptibilidad a desarrollar CCNM<sup>236, 237</sup>.

Los principales factores relacionados con el riesgo de desarrollar CCNM son:

- Fototipo cutáneo: Los pacientes con fototipos más claros presentan una menor tolerancia a la radiación UV y un riesgo incrementado de CCNM. El fototipo cutáneo varía en función de la raza y la distribución de fototipos es diferente en función de la región geográfica<sup>238</sup>.

- Radiación UV total recibida. El CCNM se relaciona directamente con la dosis acumulada recibida de radiación UV. La irradiancia de luz UV depende de la latitud, aumentando en las latitudes más bajas, cercanas a la línea ecuatorial. Además, la dosis recibida de UV depende de los hábitos de exposición del paciente (medidas de fotoprotección, trabajo expuesto al sol,...)<sup>218</sup>.
- La incidencia de CCNM se eleva también con la edad de la población estudiada<sup>216</sup>. Es por esto que los estudios de incidencia tienen una extrapolabilidad muy limitada. Estos estudios son únicamente aplicables a poblaciones con unas características epidemiológicas muy similares a las de la muestra estudiada (raza, fototipo, hábitos de exposición, latitud,...).

La incidencia de CCNM no es constante a lo largo de la vida del paciente, sino que experimenta un aumento con la edad. Hasta los 25 años de edad es muy infrecuente. Entre los 25 y los 50 años existe un discreto aumento de la incidencia que se hace mucho más notable a partir de los 55-60 años (figura 1.3)<sup>239</sup>.



**Figura I.3** Prevalencia de CCNM por edades. Incidencia acumulada de CCNM.

Además de la gran variabilidad comentada, la incidencia exacta de CCNM de una determinada región geográfica es muy difícil de conocer con precisión<sup>216, 217, 237, 240</sup>. Esto es debido a la elevada frecuencia de esta enfermedad, sus imprecisos criterios diagnósticos y a que no en todos los casos se realiza un análisis histológico. Se trata de una neoplasia que no suele constar en los registros de cáncer, habitualmente de base hospitalaria. Además existe un importante volumen de pacientes que son tratados en clínicas de ámbito privado y escapan a los controles institucionales públicos.

La *International Agency for Research on Cancer (IARC)* ha definido los criterios para realizar estudios de prevalencia de CCNM. En esta guía se recomienda contabilizar como caso de CCNM únicamente el primer tumor de cada tipo histológico (CBC, CEC u otros), de manera que los pacientes con múltiples tumores del mismo tipo histológico son contabilizados como un único caso de CCNM<sup>241</sup>.

### I.11.3.1 Incidencia de CCNM en España

En España existen múltiples trabajos de incidencia de CCNM y melanoma en diferentes áreas geográficas, si bien no existe un registro centralizado de neoplasias y por lo tanto no se dispone de datos globales a nivel nacional<sup>240</sup>.

Además, España es una región geográficamente compleja en la que conviven diversos climas: mediterráneo, oceánico, árido, semiárido y tropical. Estos climas difieren en los índices pluviométricos, temperaturas máxima y mínima y radiación ultravioleta ambiental. Por este motivo la incidencia de CCNM y melanoma pueden diferir en función de la región geográfica.

El trabajo más amplio de incidencia de CCNM ha sido realizado por *Tejera-Vaquerizo, A. et al.* (2016) con una revisión sistemática de la literatura recogiendo 32 trabajos de incidencia de CCNM y melanoma en España. En su trabajo encontraron una tasa de incidencia global de 113,1 casos de CBC/100.000 pacientes-año; 38,2 casos de CEC/100.000 pacientes-año y 8,8 casos de MM/100.000 pacientes-año<sup>240</sup>.

Sin embargo, existe una gran variabilidad en las tasas de incidencia comunicadas en función de la población estudiada. Por ejemplo, la incidencia de CBC oscila entre 88,9 casos/100.000 habitantes (Girona) y 148,3 casos/100.00 habitantes (Soria). La incidencia de CEC oscila entre 29,3 casos/100.00 habitantes (Córdoba) y 59,2 casos/100.000 habitantes (Soria).

Por este motivo, las tasas de incidencia globales pueden ser en realidad la combinación de tasas diferentes de localizaciones geográficas con diferente grado de irradiancia UV, con diferentes hábitos de exposición solar y diferente proporción de fototipos cutáneos.

En la región peninsular mediterránea, *Vilar-Coromina, N. et al.* (2011) realizaron un estudio en la población de Girona entre 1994 y 2007. En este trabajo calcularon la tasa de incidencia bruta y ajustada de CCNM. Encuentran una tasa global de CCNM de 115,3 casos/100.000 pacientes-año y una tasa ajustada de 55,7 /100.000 pacientes-año.

En cuanto a las tasas específicas de CBC y CEC encuentran una tasa de incidencia de 86,2 casos de CBC/100.000 pacientes-año y 29,2 casos de CEC/100.000 pacientes-año. Al realizar un cálculo de la tasa estandarizada de incidencia ajustada a la población mundial, obtienen una tasa de incidencia de 44,6 casos de CBC/100.000 pacientes-año y de 11,2 casos de CEC/100.000 pacientes-año<sup>223</sup>.

#### I.11.3.2 Incidencia estandarizada de CCNM.

Para comparar la incidencia de CCNM en poblaciones con diferente perfil demográfico se recurre habitualmente a la técnica de estandarización. Mediante esta técnica se extrapolan los casos encontrados a una hipotética población común. La población común más frecuentemente empleada en estudios con resultados estandarizados es la población mundial descrita por Segi, M. *et al.* (1960)<sup>242</sup>

De esta manera, los trabajos con datos estandarizados para una misma población pueden ser comparados y las diferencias encontradas en los mismos se pueden atribuir a causas diferentes a las diferentes edades de la población.

La estandarización es fundamental en el cálculo de tasas de incidencia de neoplasias, ya que estas son directamente influenciadas por la edad de la población. En el caso del CCNM existen tasas estandarizadas de incidencia de la población española<sup>223, 240</sup>.

En el caso del riesgo carcinogénico de la fototerapia, es también fundamental la estandarización de las tasas encontradas, ya que la mayoría de trabajos establece comparaciones con bases de datos poblacionales y el cálculo del riesgo carcinogénico requiere de la comparabilidad externa de los resultados<sup>32</sup>.

Sin embargo, no existen tasas de incidencia estandarizadas ni razón estandarizada de riesgo para la población mediterránea, siendo todos los estudios hasta la fecha presentados en forma de tasas crudas<sup>129, 173, 198</sup>.

#### I.11.4 Melanoma

El melanoma maligno (MM) es un tumor maligno de los melanocitos. Su lugar más frecuente de aparición es la piel, aunque puede aparecer también en otras localizaciones (mucosa oral, genital, coroides, ...). Al proceder de los melanocitos se manifiesta en la mayoría de las ocasiones como una lesión pigmentada, aunque existen variantes sin pigmento (melanoma amelanótico)<sup>243</sup>.

Existen cuatro formas clínicas principales de melanoma<sup>244</sup>:

- **Melanoma de extensión superficial.** Es la forma más frecuente de melanoma. Se manifiesta como una lesión pigmentada que crece progresivamente. Se caracteriza por una fase de crecimiento horizontal en la que las células melanocíticas crecen a lo largo de la epidermis sin sobrepasar la unión dermoepidérmica y posteriormente una fase de crecimiento vertical con invasión de estructuras profundas. Se relaciona con la fotoexposición intensa intermitente y por lo tanto aparece en zonas fotoexpuestas de forma estacional (espalda, piernas, ...).
- **Melanoma sobre lentigo maligno.** Es la forma de melanoma más frecuente en pacientes de edad avanzada. Se manifiesta como una mácula pigmentada de gran tamaño, bordes irregulares y crecimiento lento. Se caracteriza por un crecimiento casi exclusivamente horizontal. Es propio de zonas crónicamente fotoexpuestas, sobre todo cuero cabelludo y cara. Tiene un pronóstico mejor que el melanoma de extensión superficial.

- **Melanoma nodular.** Se manifiesta como un nódulo de crecimiento progresivo. Puede ser pigmentado o no pigmentado. Es frecuente la ulceración y el sangrado. Histológicamente se caracteriza por un crecimiento casi exclusivamente vertical. Su pronóstico es peor que el del melanoma de extensión superficial.
- **Melanoma lentiginoso acral.** Se denomina al melanoma que aparece en la región palmoplantar. Es una forma infrecuente de melanoma, que aparece con más frecuencia en pacientes de raza asiática o afroamericana. Posee en general un pronóstico peor que el del melanoma de extensión superficial.

Existen múltiples factores genéticos y ambientales relacionados con las diferentes formas clínicas de melanoma. Entre ellos, la radiación UV juega un papel importante en el desarrollo del melanoma. Es especialmente significativa en las variedades de melanoma de extensión superficial (exposición solar intermitente) y melanoma sobre lentigo maligno (exposición solar crónica)<sup>245, 246</sup>.

El fototipo cutáneo también influye de forma inversa en el riesgo de desarrollar un melanoma, siendo una neoplasia infrecuente en poblaciones con fototipos más altos. En conjunto, la combinación de un fototipo bajo con una irradiación ambiental UV alta suponen el principal factor de riesgo para el desarrollo de un melanoma<sup>244, 246</sup>.

#### I.11.4.1 Incidencia de MM.

El melanoma suele ocurrir únicamente en pacientes de raza caucásica<sup>238</sup>. Su prevalencia es mucho menor en población africana, asiática o latinoamericana. Se trata de una neoplasia con una incidencia en aumento en las últimas décadas. Su incidencia es muy variable en función de la región geográfica. En el continente europeo, las tasas más altas de incidencia de melanoma se han encontrado en la región escandinava mientras que las más bajas se hayan en la región mediterránea<sup>217, 237</sup>. Estas diferencias son atribuidas a factores fenotípicos (fototipo), climáticos (índice UV ambiental) y referentes a los hábitos de exposición solar.

Existen numerosos estudios de incidencia de melanoma en España<sup>240, 247</sup>. En el metaanálisis de todos los estudios publicados realizado por Tejera-Vaquerizo, A. et al. (2016) la incidencia global cruda de melanoma obtenida fue de 8,82 con una tasa máxima de 17,53 (Marbella) y una tasa mínima de 3,63 (Zaragoza). En este estudio se demostró el aumento en la incidencia de melanoma en los últimos años (3-4 casos /100.000 habitantes antes de 1990 frente a 7 casos/100.000 habitantes después de esta fecha.



## II. JUSTIFICACIÓN



La fototerapia es un tratamiento clásico y de eficacia demostrada en el abordaje de diversas enfermedades dermatológicas. Pese a existir desde hace un largo tiempo, las tecnologías y protocolos han ido adaptándose y mejorándose, tratándose en la actualidad de una técnica establemente posicionada con unos perfiles coste-beneficio y riesgo-beneficio favorables.

Al tratarse de una técnica eficaz, segura y versátil, en los últimos años se están creando Unidades de Fototerapia en diferentes hospitales de nuestro entorno. Del mismo modo, las Unidades ya existentes están experimentando un progresivo proceso de mejora y modernización.

Los resultados, tanto de eficacia como de seguridad a largo plazo de la fototerapia no son del todo bien conocidos. Los estudios referentes a seguridad y a carcinogénesis en concreto son heterogéneos, con diferentes criterios de inclusión y exclusión. Igualmente existen diferencias en cuanto al concepto de carcinogénesis y de neoplasias cutáneas asociadas a la fototerapia.

Además, los periodos de seguimiento de los pacientes son muy variables y en términos generales no suelen ir más allá de unos años tras el inicio de la fototerapia. La mayoría de datos publicados son antiguos y hacen referencia a la experiencia con unidades específicas y dermatosis concretas. Esto dificulta la generalización de los resultados a la práctica clínica habitual de la actualidad.

Actualmente existe una evidencia relativamente sólida en cuanto a la incidencia de neoplasias asociadas al tratamiento con PUVA. Sin embargo, estos estudios son antiguos, con diseños irregulares y estudiando regímenes de tratamiento diferentes a los empleados en la actualidad.

Los estudios de casos asociados al tratamiento con UVB-BE son mucho más escasos y aunque se trata de estudios con diseños más actuales el tamaño de la muestra y el periodo de seguimiento son limitados.

La mayoría de estudios publicados sobre fototerapia toman como referencia poblaciones con condiciones climáticas diferentes a las de la población mediterránea. Estas diferencias pueden limitar la validez externa de los estudios actuales en lo que refiere a la extrapolación de los resultados a nuestra población.

La Unidad de Fotobiología y Fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario es una unidad muy bien dotada de nuestro entorno y con una dilatada experiencia en el tratamiento de diferentes enfermedades y con múltiples modalidades de tratamiento. Cuenta además con uno de los archivos históricos más antiguos y con un seguimiento muy prolongado de los pacientes. Por este motivo ha constituido el entorno óptimo para la realización de trabajos de investigación en fototerapia.

La escasez de datos de efectividad y seguridad contrasta en el renovado interés en la fototerapia que se está experimentando actualmente. En los últimos años se ha profundizado en el conocimiento de las múltiples comorbilidades que afectan a los pacientes con psoriasis. Estas comorbilidades con frecuencia suponen contraindicaciones relativas o absolutas al tratamiento sistémico de la psoriasis y en estos casos, la fototerapia puede constituir una excelente opción terapéutica con un buen perfil de seguridad y eficacia.



## III. Hipótesis y objetivos



#### III.1 Hipótesis

La fototerapia es una técnica vigente en el tratamiento de numerosas enfermedades dermatológicas, si bien el perfil de paciente tratado con esta técnica ha cambiado en las últimas décadas.

La fototerapia PUVA puede aumentar el riesgo de carcinogénesis. El seguimiento de los pacientes durante un periodo de tiempo prolongado es un factor fundamental de cara a establecer dicho riesgo. El riesgo de carcinogénesis es acumulativo a lo largo de la vida del paciente y aumenta con la edad del paciente. Es de esperar que los pacientes expuestos a fototerapia no presenten un riesgo inmediato de desarrollo de tumores cutáneos sino que estos se presenten de forma tardía.

La fototerapia con UVB-BE tiene un riesgo bajo de carcinogénesis y se puede emplear de forma segura en la población. Los datos relativos a esta modalidad de tratamiento son muy escasos en la literatura y los resultados serán extrapolables al resto de pacientes españoles y de otros países con condiciones climáticas similares.

La población del Departamento de Salud Valencia – Hospital General probablemente sea representativa de otras poblaciones españolas y de otras poblaciones del área mediterránea por lo que los resultados serán extrapolables a estos colectivos.

## III.2 Objetivos.

### III.2.1 Objetivo principal:

Analizar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes que reciben en la actualidad fototerapia en la Unidad de Fotobiología y Fototerapia del Servicio de Dermatología del Área de Salud del Departamento de Salud Valencia – Hospital General. Determinar la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios observados a corto y largo plazo.

### III.2.2 Objetivos secundarios:

- Conocer el volumen de pacientes tratados con fototerapia en nuestra área en un año, y establecer las dermatosis en las que se indica esta técnica.
- Comparar el volumen de pacientes y las dermatosis tratadas con cada una de las modalidades de fototerapia implantadas en nuestra área.
- Conocer la efectividad de la fototerapia en la psoriasis y establecer el perfil idóneo de paciente con psoriasis candidato a fototerapia.
- Analizar los efectos secundarios a corto plazo de las diferentes modalidades de fototerapia empleadas.
- Cuantificar la adherencia al esquema terapéutico propuesto y determinar los factores asociados a la suspensión del tratamiento pautado.

- Determinar la incidencia de neoplasias cutáneas, la localización y el tipo histológico en los pacientes que han recibido tratamiento en el pasado con PUVA o UVB-BE y compararla con la incidencia en la población general publicada en la literatura científica.
- Establecer el tiempo óptimo de seguimiento de los pacientes tratados con PUVA y UVB-BE para determinar el riesgo carcinogénico.



# IV MATERIAL Y MÉTODO



## IV.1 Pacientes y diseño del estudio.

### IV.1.1 Ámbito del estudio

Este estudio se ha realizado en la población atendida en la Unidad de Fotobiología y Fototerapia del Hospital General Universitario de Valencia (HGUV).

El HGUV se estableció como el hospital de referencia del Departamento de Salud Valencia – Hospital General. Dicho departamento comprende las localidades de Alaquás, Torrente, Dos Aguas, Millares, Montroy, Montserrat, Paiporta, Picanya, Picassent y Xirivella y el área metropolitana de la ciudad de Valencia comprendida entre las zonas de Juan Llorens, Barrio de la Luz, San Isidro, Pintor Stolz, Gil i Morte, Nou Moles, Convento de Jerusalén, Nápoles y Sicilia y Guillén de Castro.

Según los datos del Informe mensual de noviembre de 2015, nuestro departamento posee 356.806 ciudadanos registrados en el Sistema de Información Poblacional (SIP) siendo el hospital de referencia para todos los ciudadanos del departamento.

#### IV.1.2 Diseño del estudio

El diseño escogido para el estudio es un estudio analítico ambispectivo realizado en una muestra de la población atendida en la Unidad de Fotobiología y Fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Valencia.

El trabajo propiamente dicho se compone de tres estudios:

- Un estudio prospectivo, en la que se han seleccionado los pacientes que iban a recibir fototerapia y se han seguido durante todo el periodo de tratamiento valorándose datos de seguridad y eficacia del tratamiento.
- Una cohorte retrospectiva de pacientes tratados con PUVA en el pasado y seguidos de forma histórica para determinar la incidencia de cáncer cutáneo asociada a esta modalidad de tratamiento.
- Una cohorte retrospectiva de pacientes tratados con UVB-BE en el pasado y seguidos de forma histórica para determinar la incidencia de cáncer cutáneo asociada a esta modalidad de tratamiento.

### IV.1.3 Población a estudio

#### IV.1.3.1 Estudio prospectivo:

En el estudio prospectivo se han recogido pacientes tratados entre el 1 de Septiembre de 2015 y el 31 de Agosto de 2016 en la Unidad de Fotobiología y Fototerapia del HGUV.

#### *Criterios de inclusión:*

- Pacientes remitidos a la Unidad de Fotobiología y Fototerapia del HGUV entre Septiembre 2015 y Agosto 2016 con enfermedades dermatológicas subsidiarias de tratamiento con fototerapia independientemente del tratamiento recibido con anterioridad.
- Aceptación por parte del paciente del tratamiento, tras informarle de posibles riesgos y beneficios con firma del consentimiento informado (CI) por parte del paciente o su representante (Anexo I).
- Aceptación por parte del paciente a participar en el estudio de seguimiento prospectivo con firma del consentimiento informado (CI) por parte del paciente o su representante (Anexo II).

Criterios de exclusión:

- Contraindicación o intolerancia a la fototerapia
- Intolerancia a los espacios cerrados.
- Negativa del paciente a recibir tratamiento con fototerapia o a participar en el estudio.

IV.1.3.2 Estudio retrospectivo PUVA:

En el estudio retrospectivo PUVA se ha continuado el seguimiento de los pacientes tratados con PUVA oral en el pasado, estudiados en el trabajo de *Grau-Salvat, C. (2004)*<sup>150</sup> .

Criterios de inclusión:

- Pacientes con enfermedades dermatológicas tratados mediante PUVA oral en la Unidad de Fotobiología y Fototerapia del HGUV entre los años 1982 y 1996.
- Pacientes previamente seleccionados para formar parte del estudio de *Grau-Salvat, C.(2004)*<sup>150</sup>
- Disponer de datos de seguimiento adicional durante al menos 4 años.

Criterios de exclusión:

- No disponer de datos de seguimiento adicional del paciente durante al menos 4 años adicionales.
- Haber recibido una modalidad de fototerapia diferente a PUVA oral durante el periodo de estudio.

IV.1.3.3 Estudio retrospectivo UVB-BE:

Para el estudio retrospectivo UVB-BE se estableció una nueva cohorte de pacientes tratados con fototerapia UVB-BE en la Unidad de Fotobiología y Fototerapia del HGUV.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con enfermedades dermatológicas tratados mediante fototerapia UVB-BE entre los años 2004 y 2015.
- Disponer de datos de seguimiento de al menos 1 año.

Criterios de exclusión:

- Haber recibido tratamiento con otra modalidad de fototerapia con anterioridad al tratamiento con UVB-BE o antes del desarrollo de la primera neoplasia.
- Haber recibido tratamiento sistémico inmunosupresor durante el periodo de estudio.

## IV.2 Unidad de Fotobiología y Fototerapia

### IV.2.1 Descripción y dotación

La Unidad de Fotobiología y Fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Valencia está compuesta por un médico especialista en Dermatología y un enfermero especializado en fototerapia. Físicamente se ubica en las consultas externas de Dermatología, en el bloque D de la planta baja del pabellón B del edificio principal del HGUV. Consta de tres salas: un consultorio médico en el que se realiza la visita médica de los pacientes, una sala en la que se localizan las cabinas de fototerapia en espacios individuales que hacen las veces de vestuario individual y una segunda sala dedicada a terapia fotodinámica y exploración fotobiológica.

La sección de fototerapia de la Unidad de Fotobiología y Fototerapia en la actualidad está capacitada para la realización de las siguientes técnicas:

- Fototerapia UVB-BE de cuerpo completo.
- Fototerapia PUVA oral de cuerpo completo.
- Fototerapia PUVA tópica palmoplantar.

Para la realización de estas técnicas la Unidad de Fotobiología y Fototerapia consta de la siguiente maquinaria:

- Una cabina *Waldmann* UV 7002 equipada con 42 lámparas *Philipps* TL-01 habilitada para tratamiento UVB-BE (figura IV.1)
- Una cabina *Waldmann* UV 7002 equipada con 42 lámparas *Waldmann* F85/100W-PUVA habilitada para tratamiento PUVA oral.
- Una cabina *Waldmann* UV 7001K con 12 lámparas *Philipps* TL-01 y 24 lámparas *Waldmann* F85/100W-PUVA habilitada para tratamiento UVB-BE y PUVA oral (figura IV.2).
- Una cabina *Waldmann* PUVA 7001 con 36 lámparas *Waldmann* F85/100W-PUVA habilitada para tratamiento PUVA oral (figura IV.3).
- Un dispositivo *Waldmann* UV 182 con cuatro placas compuestas por cuatro lámparas dobles UVA habilitada para PUVA tópico de manos y pies (figura IV.4).

La configuración de los recursos disponibles permite la realización simultánea de dos tratamientos UVB-BE, dos tratamientos PUVA oral y un tratamiento PUVA tópico de manos y pies o un tratamiento UVB-BE, tres tratamientos PUVA oral y un tratamiento PUVA tópico de manos y pies.

El protocolo individualizado de cada paciente (dosis inicial, aumentos sucesivos de dosis) se calcula con el programa informático *DermaMate* (Waldmann®) conectado a las cabinas mediante conexión por puerto serie *semi-dúplex*.



**Figura IV.1** Cabina Waldmann UV 7002 para tratamiento con UVB-BE



**Figura IV.2** Cabina Waldmann UV 7001K habilitada para tratamiento con UVB-BE y PUVA



**Figura IV.3** Cabina Waldmann UV 7001 habilitada para tratamiento con PUVA



**Figura IV.4** Dispositivo Waldmann UV 182 para tratamiento PUVA t3pico palmoplantar

#### IV.2.2 Procedimiento

Los pacientes tratados en la Unidad de Fotobiología y Fototerapia del HGUV eran remitidos del Centro de Salud por su médico de atención primaria, del Centro de Especialidades por un dermatólogo de zona, de consultas externas del propio Servicio de Dermatología o desde otro hospital en el que no se dispusiera del equipo necesario para realizar el tratamiento del paciente.

En la primera consulta se realizaba una historia clínica completa del paciente haciendo hincapié en las características de su enfermedad actual, tratamientos previos recibidos y antecedentes personales de tratamiento con fototerapia. Así mismo se prestaba especial atención a posibles factores que supongan una contraindicación o un riesgo adicional al tratamiento con fototerapia, como dermatosis fotoinducidas, medicación concomitante fototóxica/fotoalérgica, antecedentes de fotosensibilidad o medicación inmunosupresora que aumente de forma inaceptable el riesgo de fotocarcinogénesis.

Tras la anamnesis se procedía a una exploración física completa para evaluar la extensión y gravedad de su patología cutánea. De esta manera se verificaba por un lado que su dermatosis fuera subsidiaria de tratamiento con fototerapia en cuanto a indicación y gravedad, y por otro lado se comprobaba que las localizaciones afectas fueran alcanzables mediante la fototerapia. En el momento de la exploración física se realizó fotografías para objetivar la evolución del paciente a lo largo del tratamiento. Así mismo, se clasificaba al paciente en uno de los 6 fototipos de *Fitzpatrick* en función de su coloración de piel, su tolerancia al sol y su capacidad de pigmentación tras la exposición solar.

Se valoraba el tipo de fototerapia que está indicada para cada paciente, así como la respuesta previsible a la misma. Se comentaba con el paciente la forma de fototerapia más recomendable y en caso de existir otros tratamientos diferentes disponibles se le ofrecían al paciente.

Tras explicar los resultados esperables, el protocolo de tratamiento y los posibles efectos secundarios, se entregaba al paciente un consentimiento informado que leía y firmaba si estaba de acuerdo con el tratamiento.

#### IV.2.3 Protocolos de tratamiento fototerápico.

Los pacientes han recibido diferentes modalidades de tratamientos fototerápicos (UVB-BE, PUVA-pp o PUVA-o) según su patología y características individuales, siguiendo protocolos establecidos. A la hora de realizar el cálculo de la dosis inicial y los incrementos sucesivos de dosis, en la Unidad de Fotobiología y Fototerapia del CHGUV se ha empleado el abordaje según el fototipo del paciente, siguiendo los consensos del Grupo Español de Fotobiología<sup>41</sup>.

Se prefirió este abordaje frente al cálculo de la DEM y de la DFM por su mayor sencillez técnica y rapidez. Tras las primeras 15 sesiones se realizó un control clínico decidiendo mantener o suspender el tratamiento en función de la eficacia observada. Antes de comenzar el tratamiento todos los pacientes fueron instruidos por el equipo de enfermería de la Unidad en cuanto a las medidas básicas durante el tratamiento: uso de gafas con protección UV mientras recibieran el tratamiento, uso de ropa interior o de protección genital que permitiera una protección constante a lo largo de las sesiones y uso de fotoprotector en las zonas expuestas tras la realización del tratamiento.

##### IV.2.3.1 Protocolo de tratamiento con UVB-BE

- **Indicaciones:** De elección en la mayoría de dermatosis tratadas mediante fototerapia. Especialmente indicada en niños, embarazadas y pacientes con alteraciones hepáticas.

- **Contraindicaciones relativas:** Pacientes con riesgo elevado de neoplasias cutáneas (genodermatosis con aumento de riesgo de neoplasias cutáneas como síndrome de Gorlin o xeroderma pigmentoso, tratamiento con fármacos inmunosupresores,...). Trastornos agravados por la radiación ultravioleta (lupus cutáneo, porfirias,...).

- **Dosis inicial:** En fototipos I y II se comenzó con dosis de 0,2 J/cm<sup>2</sup> con incrementos de 0,05 J/cm<sup>2</sup> cada 2 días hasta alcanzar una dosis máxima por sesión de 1,5 J/cm<sup>2</sup> en pacientes con fototipo I y de 2 J/cm<sup>2</sup> en pacientes con fototipo II. En niños se inició con una dosis de 0,03 J/cm<sup>2</sup> y se realizaron incrementos del 10-20% cada 2 días. En fototipos III y IV se comenzó con dosis de 0,3 J/cm<sup>2</sup> incrementando la dosis en 0,1 J/cm<sup>2</sup> cada 2 días hasta una dosis máxima por sesión de 2,1 J/cm<sup>2</sup> en pacientes con fototipo III y de 2,5 J/cm<sup>2</sup> en pacientes con fototipo IV.

- **Posibles efectos secundarios al tratamiento:** En caso de aparecer eritema asintomático o poco molesto se mantuvo la dosis previa. Si por el contrario el eritema es muy molesto o se producen ampollas se suspendió el tratamiento durante 1-2 sesiones y se reevaluó al paciente.

#### IV.2.3.2 Protocolo de tratamiento con PUVA oral

- **Indicaciones:** Dermatitis graves. Fundamentalmente micosis fungoide y psoriasis.

- **Contraindicaciones:** Pacientes pediátricos (en estos pacientes se prefirió el tratamiento con UVB-BE), embarazadas, pacientes con riesgo elevado de neoplasias cutáneas (genodermatosis con aumento de riesgo de neoplasias cutáneas, tratamiento con fármacos inmunosupresores,...), trastornos agravados por la radiación ultravioleta (lupus cutáneo, porfirias,...), pacientes con alteraciones hepáticas, cataratas.

- **Administración del psoraleno:** El psoraleno administrado a los pacientes fue 8-MOP. La dosis total se ajustó según el peso a razón de 0,5-0,6mg/kg hasta un máximo de 50-60mg por toma. El psoraleno se administró unas 2 horas antes de la sesión. Se informó al paciente de la necesidad de utilizar gafas con protección UV durante 24h desde la ingesta de la medicación y de evitar la exposición solar sin protección en los días posteriores al tratamiento.

- **Dosis:** En fototipos I y II se comenzó con una dosis de inicio de 0,5 J/cm<sup>2</sup> con incrementos de 0,5 J/cm<sup>2</sup> cada 2 sesiones hasta alcanzar una dosis máxima de 10 J/cm<sup>2</sup>. En fototipos III y IV se comenzó con una dosis de 1 J/cm<sup>2</sup> y se incrementó la dosis 1 J/cm<sup>2</sup> cada 2 sesiones hasta alcanzar una dosis máxima de 12 J/cm<sup>2</sup>.

- **Posibles efectos secundarios al tratamiento:** En caso de aparecer eritema asintomático o poco molesto se mantuvo la dosis previa. Si por el contrario el eritema es muy molesto o se producen ampollas se suspendió el tratamiento durante 1-2 sesiones y se reevaluó al paciente. En pacientes que consumían medicación potencialmente fototóxica, para disminuir el riesgo de fototoxicidad se comenzó con dosis iniciales más bajas (de 0,5 - 1 J/cm<sup>2</sup>) y se realizaron subidas lentas de 0,5 J/cm<sup>2</sup> cada dos sesiones. Para limitar las molestias gastrointestinales se aconsejó al paciente tomar el psoraleno con alimentos, administrar el tratamiento en dos tomas separadas 15 minutos o reducir la dosis a 0,4 mg/kg.

IV.2.3.3 Protocolo de tratamiento con PUVA palmoplantar

- **Indicaciones:** Dermatitis susceptibles de tratamiento con fototerapia localizadas exclusiva o mayoritariamente en palmas de las manos y/o plantas de los pies. Pacientes con lesiones más extensas candidatos a tratamiento con PUVA pero en los que el uso de psoralenos por vía oral estaba contraindicado (hepatopatía).

- **Contraindicaciones relativas:** Pacientes con riesgo elevado de neoplasias cutáneas (genodermatitis con aumento de riesgo de neoplasias cutáneas como síndrome de *Gorlin* o xeroderma pigmentoso, tratamiento con fármacos inmunosupresores,...). Trastornos agravados por la radiación ultravioleta (lupus cutáneo, porfirias,...).

- **Aplicación de psoraleno tópico:** El psoraleno administrado a los pacientes fue 8-MOP en base crema al 0,1%. El producto final se formuló en la farmacia hospitalaria y se entregaba a los pacientes para su administración en el domicilio 30 minutos antes de la sesión. Previo a la administración del UVA se retiraba el excedente con una gasa para evitar la acumulación de psoraleno en las zonas con pliegues.

- **Dosis inicial:** En fototipos I y II se comenzó con una dosis inicial de 0,25 J/cm<sup>2</sup> aumentando la dosis el 50% de la dosis previa cada 1-2 sesiones. En fototipos III-IV se comenzó con una dosis de 0,5 J/cm<sup>2</sup> realizando los incrementos de dosis de forma similar. La frecuencia de las sesiones fue de 2-3 sesiones por semana.

- **Posibles efectos secundarios al tratamiento:** En caso de aparecer eritema asintomático o poco molesto se mantuvo la dosis previa. Si por el contrario el eritema era muy molesto o se producían ampollas se suspendió el tratamiento durante 1-2 sesiones y se reevaluó al paciente.

#### IV.2.3.4 Frecuencia de las sesiones

Para cualquier modalidad, la frecuencia óptima de sesiones fue 2-3 por semana en función de la disponibilidad del paciente. En general se realizaron 3 sesiones por semana en pacientes con psoriasis o micosis fungoide y 2 sesiones en pacientes con otras dermatosis.

#### IV.2.3.5 Perdida de sesiones

Si el paciente perdía alguna sesión por alguna razón, se tuvo en cuenta el siguiente protocolo:

- Si el periodo de tiempo sin tratamiento es de 4-7 días se continúa con la última dosis administrada.
- Si el periodo de tiempo sin tratamiento es de 7-14 días se continúa con el 75% de la última dosis administrada.
- Si el periodo de tiempo sin tratamiento es de 14-21 días se continúa con el 50% de la última dosis administrada.

- Si el periodo de tiempo sin tratamiento es superior a 21 días se comienza el ciclo de tratamiento de nuevo con la dosis inicial según fototipo del paciente.

#### IV.2.4 Archivo de la Unidad de Fotobiología y Fototerapia.

Para el estudio retrospectivo se recurrió al archivo de la Unidad de Fotobiología y Fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Valencia. Este archivo se creó en 1982 en formato físico, constando de una ficha de tratamiento para cada paciente tratado en la Unidad, al que se le asignó un número correlativo. Aunque el análisis de dicha base de datos fue retrospectivo, la recogida de datos se realizó de forma prospectiva en todos los pacientes.

En la ficha individualizada del paciente se recogió su nombre, número de historia clínica, datos de contacto, dermatosis que motivaba el tratamiento con fototerapia, modalidad de fototerapia empleada, fototipo del paciente y médico responsable del paciente. Existía un apartado para observaciones que podían realizarse de cara al protocolo de tratamiento (antecedentes de fototerapia, antecedentes de efectos secundarios,...). A continuación se recogieron todas las sesiones que el paciente iba recibiendo. Para cada sesión se especificó el día, la dosis de UV (en J/cm<sup>2</sup>), el tiempo de tratamiento (en minutos y segundos) y la dosis de psoraleno (en caso de recibirse). En cada sesión existía un apartado de anotaciones y comentarios que constituía la vía de comunicación entre el enfermero de la Unidad de Fotobiología y Fototerapia y el médico responsable del paciente. En dicho apartado se recogieron los datos de eficacia, cambios en

el esquema de fototerapia, efectos secundarios, tolerancia al tratamiento y motivo de finalización del tratamiento al final del mismo.

En un segundo apartado de la ficha del paciente se recogió un resumen de todos los tratamientos realizados hasta el momento, número de sesiones, las fechas en las que se habían recibido y la dosis de cada tratamiento, así como la dosis total recibida hasta el momento actual de UVA, UVB-BE y UVB. Este apartado se actualizaba cada vez que el paciente finalizaba una pauta de tratamiento.

#### IV.2.5 Estudio dermatopatológico.

El diagnóstico de cáncer cutáneo confirmado mediante análisis dermatopatológico se ha obtenido de la base de datos de biopsias cutáneas de la Sección de Dermatopatología de nuestro centro. Se trata de una base de datos en formato Access en la que constan los resultados de todas las muestras cutáneas obtenidas en el Departamento de Salud Valencia – Hospital General.

Para detectar las neoplasias cutáneas diagnosticadas fuera del nuestro departamento se ha recurrido a la Historia Clínica Electrónica Unificada de Atención Ambulatoria (*ABUCASIS*).

*Abucasis II* es un proyecto de Historia Clínica Unificada que permite el acceso a la historia clínica del paciente desde cualquier puesto asistencial de la red de atención ambulatoria de la Comunidad Valenciana mediante una firma digital.

En la aplicación del Sistema de Información Sanitaria Ambulatoria (SIA) se encuentra el módulo de Gestión Integral del Paciente (GIP) en el que constan los diagnósticos codificados según la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) que se han emitido para cada paciente.

### IV.3 Descripción del estudio

#### IV.3.1 Partes del estudio

Dados los objetivos a corto y largo plazo del estudio, éste se ha realizado en tres secciones:

##### IV.3.1.1 Estudio prospectivo:

Se ha realizado un análisis transversal de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que han recibido tratamiento en la actualidad con fototerapia basada en luz ultravioleta. Posteriormente se ha realizado un seguimiento prospectivo durante el tratamiento recogiendo datos de eficacia y seguridad, por lo que se han estudiado todos los pacientes que iban a recibir tratamiento con fototerapia por indicación clínica entre los meses de Septiembre 2015 y Agosto 2016 y se han identificado datos epidemiológicos (edad, sexo, fototipo de piel) y clínicos (diagnóstico clínico, gravedad de la enfermedad).

Los pacientes se han seguido durante todo el tratamiento hasta la finalización de la pauta terapéutica, momento en el que se ha realizado una determinación final de la efectividad del tratamiento y el cálculo de la dosis total recibida. En caso de realizarse un nuevo esquema de tratamiento se ha vuelto a incluir al paciente en el estudio, objetivando nuevos datos de eficacia y seguridad y sumando la dosis a la recibida anteriormente

#### IV.3.1.2 Estudio retrospectivo PUVA:

En la segunda parte del trabajo se ha prolongado el tiempo de seguimiento de los pacientes que recibieron tratamiento con PUVA oral entre 1982 y 1996 y fueron estudiados en el trabajo de *Grau-Salvat, C.*<sup>150</sup>

Para ello se han recuperado los datos clínicos y las características del tratamiento realizado del archivo de la Unidad de Fotobiología y se ha realizado un seguimiento retrospectivo para determinar la aparición de neoplasias cutáneas en el tiempo.

Se ha realizado un seguimiento de los pacientes accediendo a los datos de la Historia Clínica Electrónica del Hospital General (PANGEA), la Historia Clínica Electrónica Unificada de la Comunidad Valenciana (ABUCASIS) y la base de datos del laboratorio de dermatopatología. Se han identificado los pacientes que han desarrollado neoplasias cutáneas (carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide y melanoma) y se ha recogido el diagnóstico histopatológico, localización y fecha del diagnóstico.

IV.3.1.3 Estudio retrospectivo UVB-BE:

En la tercera parte, se ha seleccionado una nueva cohorte de pacientes que recibió tratamiento con UVB-BE entre 2002 y 2016 y se ha determinado la incidencia de neoplasias a largo plazo.

Los pacientes se han reclutado del Archivo de la Unidad de Fotobiología y Fototerapia según los criterios de inclusión y exclusión reseñados anteriormente. Se han recogido las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes (edad, sexo, diagnóstico clínico, fecha del primer tratamiento), y la dosis total de radiación administrada.

Se ha realizado un seguimiento histórico de los pacientes a través de la base de datos del laboratorio de dermatopatología, la historia clínica electrónica del Hospital General y la historia clínica unificada de atención ambulatoria (Abucasis). Se han identificado los casos que han desarrollado neoplasias cutáneas (carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide y melanoma) y se ha recogido el diagnóstico histológico, localización y fecha del diagnóstico de todas las lesiones.

### IV.3.2 Variables registradas.

#### IV.3.2.1 Variables explicativas

Las variables explicativas fueron registradas en todos los pacientes del estudio. Esta información fue obtenida del archivo de la Unidad de Fotobiología y Fototerapia en la parte retrospectiva del estudio y de la anamnesis en la parte prospectiva. En la base de datos se codificó cada sesión de fototerapia como un episodio diferente, de manera que existía una única entrada para cada paciente, con varios posibles esquemas de fototerapia para cada uno.

- **Edad de inicio del tratamiento fototerápico.** Registrada en años.
- **Sexo.** Se categorizó como masculino (hombre) o femenino (mujer).
- **Fototipo cutáneo.** Características pigmentarias y tolerancia de la piel a la radiación solar. Se utilizó la escala numérica de *Fitzpatrick* (tabla IV.1).

<b>Fototipo I</b>	Piel clara, casi blanca. Pelo habitualmente rubio o pelirrojo. Ojos azules o grises. Nunca se broncea con la exposición solar y presenta quemaduras solares con frecuencia.
<b>Fototipo II</b>	Piel clara. Pelo habitualmente rubio. Ojos azules. Sólo se broncea ligeramente con la exposición solar. Frecuentes quemaduras solares e intolerancia a la luz solar.
<b>Fototipo III</b>	Piel de tonalidad intermedia. Cabello en diferentes tonos castaños. Ojos marrones. Se broncean moderadamente con la exposición solar con frecuente eritema tras exposiciones solares intensas.
<b>Fototipo IV</b>	Piel de tonalidad oscura. Cabello marrón oscuro o negro. Ojos marrones. Se broncean con facilidad y prácticamente nunca presentan quemaduras solares.
<b>Fototipo V</b>	Piel de tonalidad muy bronceada. Cabello negro o marrón oscuro. Ojos marrones. Se broncean con facilidad y nunca presentan quemaduras solares.
<b>Fototipo VI</b>	Piel de tonalidad negra. Cabello negro o marrón oscuro. Ojos marrón oscuro. Tradicionalmente denominada piel negra. La exposición solar produce aumento de la tonalidad oscura y no presentan quemaduras solares.

**Tabla IV.1** Fototipos cutáneos según la clasificación de Fitzpatrick.

- **Dermatosis por la que se realiza el tratamiento:** Enfermedad dermatológica que motiva el tratamiento con fototerapia. Se ha obtenido de la anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias en la consulta médica de Fototerapia en el estudio prospectivo y de la base de datos de fototerapia para el estudio retrospectivo.
  
- **Características del tratamiento.** En este apartado se han recogido todos los datos referentes al tratamiento recibido por el paciente.
  - Tipo de fototerapia: UVB-BE, PUVA oral, PUVA tópico palmoplantar.
  - Tratamientos previos basados en UV: Se especifica si el paciente ha recibido previamente algún tratamiento basado en luz ultravioleta y el tipo del mismo.
  - Número de sesiones: Número de sesiones de fototerapia recibidos en cada pauta de tratamiento.
  - Número de días por ciclo: Duración total del esquema de tratamiento (en días).
  - Dosis por ciclo: Dosis total de UVA o UVB-BE recibido por cada ciclo de tratamiento.
  - Dosis total: Cantidad acumulada de UVA o UVB-BE al final del periodo de seguimiento. Se incluyen los tratamientos recibidos previamente por el paciente y todos los ciclos de tratamiento recibidos durante el periodo de seguimiento.

Las características del tratamiento (duración, número de sesiones, dosis total por ciclo y dosis total acumulada) se han representado como media y desviación estándar, así como con gráficos de cajas.

Para analizar las características de los tratamientos realizados (número de sesiones, número de días por ciclo y dosis por ciclo) se ha realizado un análisis por protocolo, seleccionando únicamente los pacientes que habían completado correctamente el tratamiento según criterio clínico.

Para analizar la dosis acumulada total se ha realizado un análisis por intención de tratar, de manera que se pueda tener una imagen de la dosis acumulada total de UVA o UVB-BE independientemente de la adherencia al tratamiento.

- **Tiempo de seguimiento.** Variable obtenida en las fases retrospectivas. Definido como el periodo de tiempo en años desde el inicio de la fototerapia hasta la última visita presencial conocida del paciente. Se empleó para el cálculo de la densidad de incidencia y del tiempo medio de seguimiento en la fase retrospectiva.

#### IV.3.2.2 Variables de resultado

Incluyen las variables de respuesta al tratamiento, efectos secundarios durante el tratamiento y neoplasias cutáneas detectadas durante el periodo de seguimiento.

- **Respuesta obtenida con la fototerapia.** Variable de resultado obtenida para los pacientes incluidos en la fase prospectiva del estudio. Efectividad del tratamiento con fototerapia determinado en el momento de finalizar el esquema de tratamiento. Esta variable se obtuvo en la fase prospectiva del estudio, siendo valorada por los investigadores de forma objetiva. Se estandarizó la respuesta al tratamiento mediante el índice *Physician Global Assessment (PGA)* tal y como se describe en la tabla IV.2.

<b>PGA 0</b>	Respuesta completa. Resolución del 100% de las lesiones respecto a la visita de valoración inicial.
<b>PGA 1</b>	Respuesta casi completa. Resolución del 75-100% de las lesiones respecto a la visita de valoración inicial.
<b>PGA 2</b>	Respuesta moderada. Resolución del 25-75% de las lesiones respecto a la visita de valoración inicial.
<b>PGA 3</b>	Mala respuesta. Resolución inferior al 25% de las lesiones respecto a la visita de valoración inicial.
<b>PGA 4</b>	Empeoramiento. Progresión de la enfermedad y empeoramiento de las lesiones respecto a la visita de valoración inicial.

**Tabla IV.2** Clasificación PGA de respuesta al tratamiento.

Para valorar la respuesta se ha recurrido tanto a un análisis por protocolo (APP) como por intención de tratar (AIT). El APP permite determinar la eficacia de la fototerapia en condiciones ideales. El AIT incluye también a los pacientes en los que no se finalizó el esquema de tratamiento propuesto ya sea por efectos secundarios o por suspensión del tratamiento por otras razones, de manera que se tenga una visión más realista de la efectividad de la fototerapia en la práctica clínica habitual.

Los datos perdidos se han tratado en el APP seleccionando sólo los casos completos (*available case analysis*) y en el AIT mediante reemplazo del dato de respuesta inmediatamente anterior (*last observation carried forward*). En caso de no existir ninguna valoración médica de la eficacia se han tratado mediante la imputación simple del valor de respuesta: *PGA 3*, mala respuesta.

- **Efectos secundarios durante el tratamiento.** Variable de resultado para los pacientes incluidos en la fase prospectiva del estudio. Se empleó la clasificación de efecto secundario de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Cualquier suceso indeseable que ha sucedido con el paciente mientras estaba utilizando un medicamento y en el que existe la sospecha de que es causado por el medicamento. Los efectos secundarios se graduaron según el *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versión 4.0 (tabla IV.3).

<b>Grado 1</b>	Leve. Asintomático o levemente sintomático. Sólo requiere observación clínica sin tratamiento. No modifica el esquema de tratamiento fototerápico.
<b>Grado 2</b>	Moderado. Sintomatología molesta no grave. Requiere una pequeña intervención médica. Requiere un cambio en la pauta de tratamiento con fototerapia.
<b>Grado 3</b>	Grave. Sintomatología severa que no pone en peligro la vida. Requiere hospitalización y/o produce afectación de la calidad de vida o de la capacidad de autocuidado. Requiere suspender definitivamente el tratamiento con fototerapia.
<b>Grado 4</b>	Muy Grave. Pone en peligro la vida y requiere atención urgente.
<b>Grado 5</b>	<i>Exitus</i> . Muerte a causa del efecto secundario.

**Tabla IV.3** Clasificación CTCAE de efectos secundarios.

- **Fotocarcinogénesis.** Variable obtenida para los pacientes incluidos en la fase retrospectiva del estudio. Se describió como fotocarcinogénesis la presencia de una o más lesiones de carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular o melanoma confirmados histopatológicamente y aparecido tras el inicio del tratamiento con fototerapia.

De acuerdo con otros trabajos de registro de tumores, sólo se contabilizó un tumor por persona y tipo histológico. Otras neoplasias cutáneas diferentes a las anteriores también fueron recogidas, pero no se contabilizaron en el total de fotocarcinogénesis para favorecer la comparabilidad con otros trabajos.

Para cada fase retrospectiva del trabajo se ha descrito:

- Tipo de lesión histológica. Variante histológica de la lesión. Se aceptaron las siguientes formas histológicas: carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular, melanoma y otros.
- Localización de la lesión. lugar anatómico en el que apareció la neoplasia. Las diferentes localizaciones se clasificaron en: cabeza y cuello, extremidad superior, extremidad inferior, tronco y genitales.
- Edad de aparición del primer evento. Edad en la que apareció la primera neoplasia. Se ha representado como media, mediana y rango intercuartílico.
- Tiempo hasta el primer evento. Tiempo en años desde el inicio de la fototerapia hasta la aparición del primer tipo histológico de cada neoplasia. Se ha representado como media, mediana y rango intercuartílico.

- Incidencia de fotocarcinogénesis. Calculada en forma de densidad de incidencia y su intervalo de confianza al 95%. Producto del cociente entre casos observados y el sumatorio de tiempo de observación y expresado en forma de casos / 100.000 pacientes tratados con fototerapia en un año. Se calculó la incidencia para los subgrupos: cáncer cutáneo no-melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide y melanoma.
  
- Incidencia ajustada de fotocarcinogénesis. Calculada en forma de densidad de incidencia ajustada a la población mundial.

#### IV.4 Aspectos éticos y confidencialidad de datos.

El trabajo reúne las características de un estudio epidemiológico de incidencia y de un estudio observacional post-autorización de efectividad y seguridad. En este sentido se han cumplido todos los aspectos éticos y de confidencialidad de datos requeridos para estos estudios.

- Se informó a los pacientes de la incorporación de sus datos a la base de datos de pacientes de la Unidad de Fotobiología y Fototerapia de nuestro hospital. El paciente pudo conocer en cualquier momento los datos de los que disponía el médico acerca de su enfermedad.
- Tras explicar las características del tratamiento, eficacia esperable y efectos secundarios posibles de forma completa, clara y comprensible se entregó a los pacientes un consentimiento informado en formato escrito que el paciente debía firmar. Una vez hecho cada paciente recibió una copia firmada del susodicho consentimiento.
- Tras explicar al paciente las características del estudio prospectivo se le entregó un consentimiento informado solicitando su autorización para participar en el mismo.
- La información contenida en la base de datos fue confidencial y manejada únicamente por el equipo de la Unidad de Fotobiología y Fototerapia.
- El proyecto de investigación asociado a este trabajo ha sido aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia.

## IV.5 Análisis estadístico.

IV.5.1 Análisis descriptivo:

La base de datos para el trabajo ha sido creada con el programa *IBM SPSS Statistics 22.0* para *PC*.

La descripción de las variables cualitativas se ha hecho mediante recuentos absolutos y relativos empleando tablas de contingencia y gráficos.

La descripción de las variables cuantitativas se ha hecho mediante estadísticos de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango y rango intercuartílico). El intervalo de confianza de la densidad de

incidencia se calculó mediante la fórmula  $IC\ 95\% = DI \pm Z\alpha \frac{\sqrt{d}}{L}$

siendo  $d$  el número de casos observados y  $L$  el periodo total de seguimiento.

Para dicho cálculo se consideró la posibilidad de desarrollar una neoplasia según una distribución equiparable a la distribución de *Poisson*.

El intervalo de confianza de la densidad de incidencia estandarizada se calculó

mediante la fórmula  $IC\ 95\% = DI_s \pm Z\alpha \frac{DI_s}{\sqrt{d}}$  siendo  $DI_s$  la densidad de

incidencia estimada y  $d$  el número de eventos (neoplasias) detectados.

Las tasas estandarizadas de neoplasias se calcularon mediante el método directo de ajuste por género y 19 grupos de edad. Se tomó como población de referencia la población mundial descrita por *Segi, M. et al (1960)*<sup>242</sup>.

IV.5.2 Análisis comparativo:

Se realizaron los siguientes contrastes de hipótesis (Ha: hipótesis alternativa, Ho: hipótesis nula):

IV.5.2.1 Estudio prospectivo:

- Ha/Ho: La eficacia global es diferente/similar en los pacientes tratados con UVB-BE, PUVA-pp o PUVA-o.
- Ha/Ho: La tasa global de efectos secundarios es diferente/similar en los pacientes tratados con UVB-BE, PUVA-pp o PUVA-o.
- Ha/Ho: La respuesta al tratamiento con fototerapia en los pacientes con psoriasis es diferente/similar en función de si se emplea UVB-BE o PUVA-oral.

IV.5.2.2 Estudio retrospectivo PUVA:

- Ha/Ho: La edad de inicio de la fototerapia difiere/es similar en los pacientes que desarrollan o no neoplasias.
- Ha/Ho: Los pacientes en tratamiento con PUVA que desarrollan neoplasias cutáneas han recibido dosis acumuladas mayores de 1.000 J/cm<sup>2</sup> en una proporción diferente/similar a los pacientes que no han desarrollado neoplasias cutáneas.

- Ha/Ho: Los pacientes en tratamiento con PUVA que desarrollan neoplasias cutáneas presentan una distribución de fototipos diferente/similar a la de los pacientes que no han desarrollado neoplasias cutáneas.

#### IV.5.2.3 Estudio retrospectivo UVB-BE:

- Ha/Ho: La edad de inicio de la fototerapia difiere / es similar en los pacientes que desarrollan o no neoplasias.
- Ha/Ho: Los pacientes en tratamiento con UVB-BE que desarrollan neoplasias cutáneas presentan una dosis acumulada de UVB-BE diferente/similar a la de los pacientes que no desarrollan neoplasias cutáneas.
- Ha/Ho: Los pacientes en tratamiento con UVB-BE que desarrollan neoplasias cutáneas presentan una distribución de fototipos diferente/similar a la de los pacientes que no han desarrollado neoplasias cutáneas.

#### IV.5.2.4 Test de contraste de hipótesis

Para la comparación de variables continuas bifactoriales se empleó la prueba *t de Student* para datos independientes en los casos que siguieran la distribución normal y que cumplieran el criterio de homoscedasticidad. Para verificar el grado de ajuste a la distribución normal se empleó el test estadístico *de Kolmogorov-Smirnov*, considerando un ajuste equiparable a la distribución normal con un estadístico *p* superior a 0,05. La homoscedasticidad se comprobó mediante la prueba de *Levene*. Para las variables no normales en las que el tamaño de la muestra no permitió aplicar el teorema del límite central se empleó la prueba *U de Mann-Whitney*.

Para la comparación de variables nominales cualitativas se empleó la prueba *Ji-cuadrado* complementada con la corrección de *Yates*. En los casos dicotómicos en los que no se pudo aplicar dicha prueba por un insuficiente número de casos esperados o encontrados se recurrió a la prueba exacta de *Fisher*.

# V. RESULTADOS



## V.1 Resultados estudio transversal

### V.1.1 Características epidemiológicas de la población atendida.

Entre septiembre de 2015 y agosto de 2016 (ambos inclusive) se trataron en la Unidad de Fotobiología y Fototerapia del HGUV 133 pacientes, que representaban 145 episodios de tratamiento, ya que algunos pacientes recibieron tratamiento con fototerapia en más de una ocasión (tabla V.1).

De los 133 pacientes, 75 (56,4%) recibieron fototerapia por primera vez, mientras que 58 (43,6%) habían recibido ya tratamiento con fototerapia en el pasado. Los tratamientos empleados en el pasado fueron UVB-BE (42 casos), PUVA oral (17 casos), PUVA tópico palmo-plantar (9 casos), UVA (2 casos) y UVB (2 casos). 121 pacientes recibieron un único tratamiento con fototerapia durante el periodo de estudio y 12 pacientes recibieron dos tratamientos separados en el tiempo durante ese periodo.

La edad media de los pacientes en el momento del tratamiento fue de  $48,8 \pm 19,6$  años. En cuanto al sexo de los pacientes, se trataron 83 mujeres (62,4%) y 50 hombres (37,6%). El fototipo más frecuente en la población atendida fue el III (65 pacientes, 48,9%) seguidos por el II (40 pacientes, 30,1%), el IV (24 pacientes, 18%) el I (2 pacientes, 1,5%), el V y el VI (1 paciente, 0,8% en cada grupo).

De los 145 tratamientos con fototerapia realizados durante el periodo de estudio, 112 tratamientos (77,2%) correspondieron con la modalidad UVB-BE, 17 tratamientos (11,7%) con la modalidad PUVA tópico palmo-plantar y 16 tratamientos (11,1%) con la modalidad PUVA oral.

La duración media de un tratamiento completo de fototerapia fue de  $108,6 \pm 88,9$  días compuestos por un número medio de  $30 \pm 14,6$  sesiones.

	UVB-BE (n = 112)		PUVA-pp (n = 17)		PUVA-o (n = 16)		p-valor
<b>Edad (años)</b>	47,5 ± 20,5		53,8 ± 14,6		53 ± 18,3		0,39
<b>Sexo varón (%)</b>	40,6 %		17,6 %		40 %		0,19
<b>Duración (días)</b>	112,2 ± 67,6		123,5 ± 64,5		100,7 ± 69,4		0,96
<b>Sesiones (días)</b>	31,1 ± 15,1		31,2 ± 15,5		28,7 ± 14,6		0,78
<b>Dosis total</b>	23,9 ± 14,6 J/cm <sup>2</sup>		170,6 ± 99,5 J/cm <sup>2</sup>		142,2 ± 105,8 J/cm <sup>2</sup>		-
<b>Adherencia terapéutica (%)</b>	73,2 %		64,7 %		75 %		0,74
<b>Eficacia:</b>	AIT (n=112)	APP (n=82)	AIT (n = 17)	APP (n = 11)	AIT (n = 16)	APP (n = 12)	0,84*
<b>Respuesta completa</b>	26 (23,2%)	25 (30,5%)	3 (17,6%)	3 (27,3%)	3 (18,8%)	3 (25%)	-
<b>Respuesta casi completa</b>	28 (25%)	27 (32,9%)	4 (23,5%)	4 (36,4%)	5 (31,3%)	5 (41,7%)	-
<b>Respuesta parcial</b>	24 (21,4%)	21 (25,6%)	5 (29,4%)	3 (27,3%)	3 (18,8%)	3 (25%)	-
<b>No respuesta</b>	30 (26,8%)	8 (9,8)	5 (29,4%)	1 (9,1%)	5 (31,3%)	1 (8,3%)	-
<b>Empeoramiento</b>	4 (3,6%)	1 (1,2%)	-	-	-	-	-

**Tabla V.1** Características epidemiológicas, características del tratamiento, adherencia terapéutica y eficacia de las distintas modalidades de fototerapia.

\* Definido como número de pacientes que presentan una respuesta completa o casi completa. AIT: intención de tratar. APP: análisis por protocolo.

### V.1.2 Dermatosis tratadas mediante fototerapia

Durante el periodo de estudio se trataron 13 dermatosis distintas mediante fototerapia (tabla V.2). Las enfermedades más frecuentes fueron psoriasis en placas (55 tratamientos, 37,9%), vitiligo (18 tratamientos, 12,4%), psoriasis palmoplantar (15 tratamientos, 10,3%) y dermatitis atópica (11 tratamientos, 7,6%).

	<b>UVB-BE</b>	<b>PUVA-pp</b>	<b>PUVA-o</b>	<b>Total</b>
<b>Psoriasis en placas</b>	43 (38,4%)	0	12 (75%)	55 (37,9%)
<b>Vitiligo</b>	16 (14,3%)	1 (5,9%)	1 (6,3%)	18 (12,4%)
<b>Psoriasis palmoplantar</b>	0	14 (82,4%)	1 (6,3%)	15 (10,3%)
<b>Dermatitis atópica</b>	11 (9,8%)	0	0	11 (7,6%)
<b>Psoriasis en gotas</b>	10 (8,9%)	0	0	10 (6,9%)
<b>Granuloma anular</b>	8 (7,1%)	0	1 (6,3%)	9 (6,2%)
<b>Prurigo</b>	8 (7,1%)	0	0	8 (5,5%)
<b>Urticaria solar</b>	5 (4,5%)	0	0	5 (3,4%)
<b>Micosis fungoide</b>	4 (3,6%)	0	1 (6,3%)	5 (3,4%)
<b>Eczema de manos</b>	1 (0,9%)	2 (11,8%)	0	3 (2,1%)
<b>Eritema anular centrifugo</b>	2 (1,8%)	0	0	2 (1,4%)
<b>Pitiriasis liquenoide</b>	2 (1,8%)	0	0	2 (1,4%)
<b>Líquen plano</b>	2 (1,8%)	0	0	2 (1,4%)
<b>Total</b>	<b>112 (77,2%)</b>	<b>17 (11,7%)</b>	<b>16 (11,1%)</b>	<b>145</b>

**Tabla V.2** Dermatosis tratadas con cada modalidad de fototerapia.

### V.1.3 Adherencia terapéutica y efectos secundarios.

En total se registraron 27 efectos secundarios (18,6%), correspondiendo 20 de ellos (13,8%) a efectos secundarios de grado I según la clasificación CTCAE y 7 de ellos (4,8%) de grado II (tabla V.3). Los efectos secundarios más frecuentes fueron eritema leve (13 casos), eritema moderado (6 casos), prurito (4 casos), empeoramiento paradójico (2 casos), síncope (1 caso) e intolerancia digestiva (1 caso). Las diferencias en la frecuencia de efectos secundarios entre las diferentes formas de fototerapia fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,01$ ).

De los 145 tratamientos realizados, 105 se llevaron a cabo de forma completa (72,4%), mientras que 40 tratamientos (27,6%) no llegaron a finalizarse. Las razones de abandono más frecuentes (tabla V.4) fueron la incomparecencia injustificada (18 casos), la ausencia de respuesta (7 casos), la incompatibilidad laboral (6 casos) y procesos patológicos intercurrentes (6 casos). En 3 casos se suspendió el tratamiento por la aparición de efectos secundarios asociados (dos eritemas moderados y un caso de intolerancia digestiva). Las diferencias en la adherencia terapéutica entre las diferentes modalidades de fototerapia no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,74$ )

	<b>UVB-BE (n = 112)</b>	<b>PUVA-pp (n = 17)</b>	<b>PUVA-o (n = 16)</b>	<b>p_valor</b>
<b>Grado I</b>	- Eritema leve (8) - Prurito (3) - Empeoramiento paradójico (2)	- Eritema leve (2) - Prurito (1)	- Eritema leve (3) - Síncope (1)	-
<b>Grado II</b>	Eritema moderado (2)	Eritema moderado (4)	Intolerancia digestiva (1)	-
<b>Grado III</b>	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>15 (13,4%)</b>	<b>7 (41,2%)</b>	<b>5 (31,3%)</b>	0,01

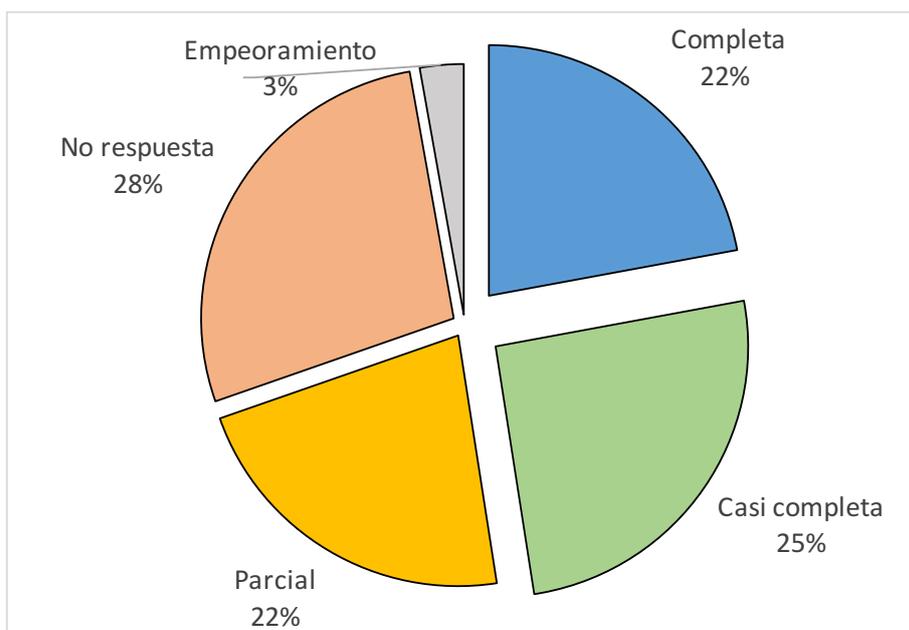
**Tabla V.3** Efectos secundarios durante el tratamiento con fototerapia.

	<b>UVB-BE (n = 112)</b>	<b>PUVA-pp (n = 17)</b>	<b>PUVA-o (n = 16)</b>
<b>Incomparecencia</b>	13 (11,6%)	3 (17,6%)	2 (12,5%)
<b>Ausencia de respuesta</b>	5 (4,5%)	1 (5,9%)	1 (6,3%)
<b>Incompatibilidad laboral</b>	6 (5,4%)		0
<b>Efectos secundarios</b>	0	2 (11,8%)	1 (6,3%)
<b>Procesos intercurrentes</b>	6 (5,4%)		0
<b>Total</b>	<b>30 (26,8%)</b>	<b>6 (35,3%)</b>	<b>4 (25%)</b>

**Tabla V.4** Causas de interrupción del tratamiento con fototerapia.

#### V.1.4 Eficacia del tratamiento con fototerapia

En términos globales, de los 145 tratamientos realizados durante el periodo de estudio, se obtuvo una respuesta completa en 32 casos (22,1%), respuesta casi completa en 37 casos (25,5%), respuesta parcial en 32 casos (22,1%), ausencia de respuesta en 40 casos (27,6%) y empeoramiento en 4 casos (2,8%) (figura V.1). Las diferencias encontradas en la proporción de pacientes que alcanzaban una respuesta completa o casi completa con las diferentes modalidades de fototerapia no fueron estadísticamente significativas.



**Figura V.1** Eficacia de la fototerapia incluyendo todas las modalidades y dermatosis.

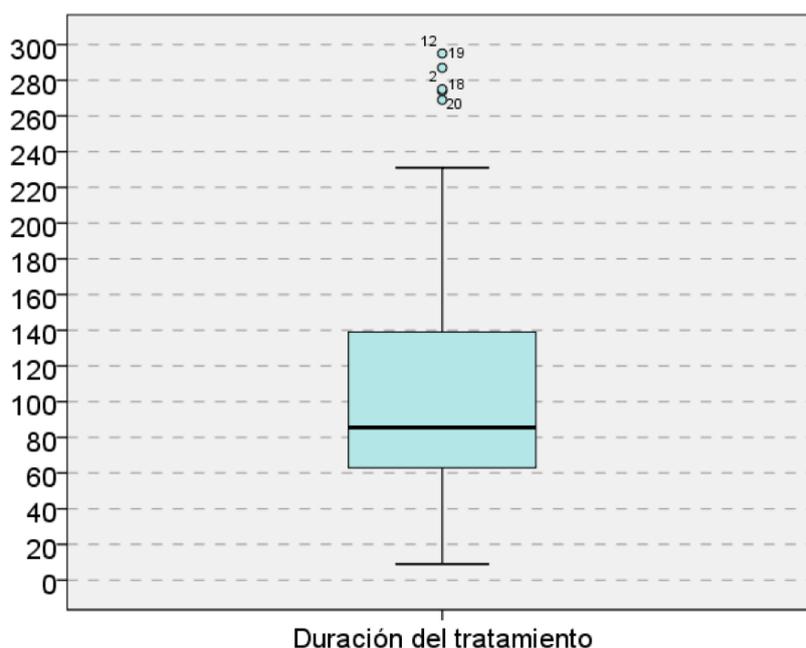
En el análisis por protocolo, de los 105 tratamientos finalizados, se alcanzó una respuesta completa en 31 casos (29,5%), casi completa en 36 casos (34,3%), parcial en 27 casos (25,7%), ausencia de respuesta en 10 casos (9,5%) y empeoramiento en 1 caso (1%).

### V.1.5 Resultados según la modalidad de fototerapia empleada.

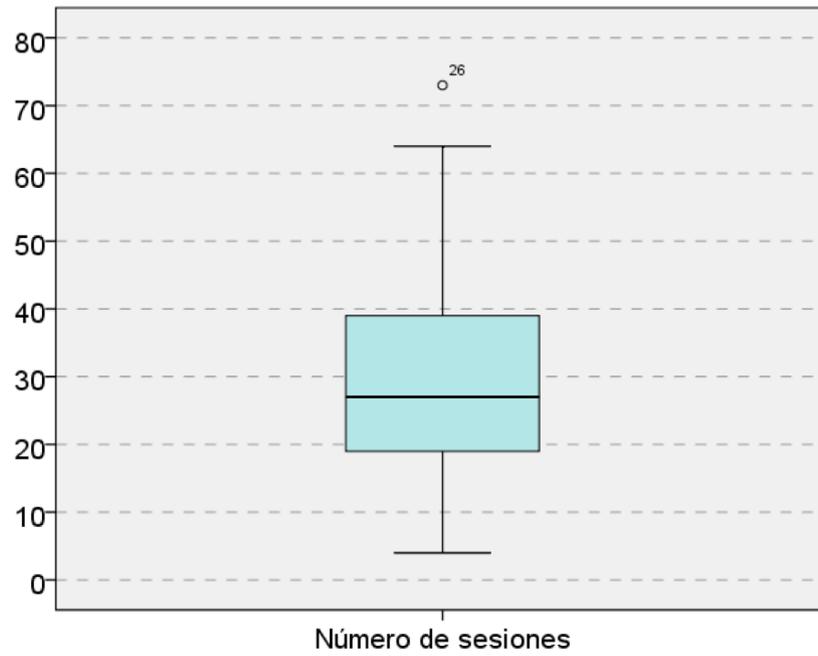
#### V.1.5.1 Ultravioleta B de banda estrecha

Durante el periodo de estudio se trató a 101 pacientes con fototerapia basada en UVB-BE (tabla V.12 y figuras V.21-23). 60 pacientes fueron mujeres y 41 hombres. La edad media de inicio del tratamiento fue de  $47,5 \pm 20,5$  años.

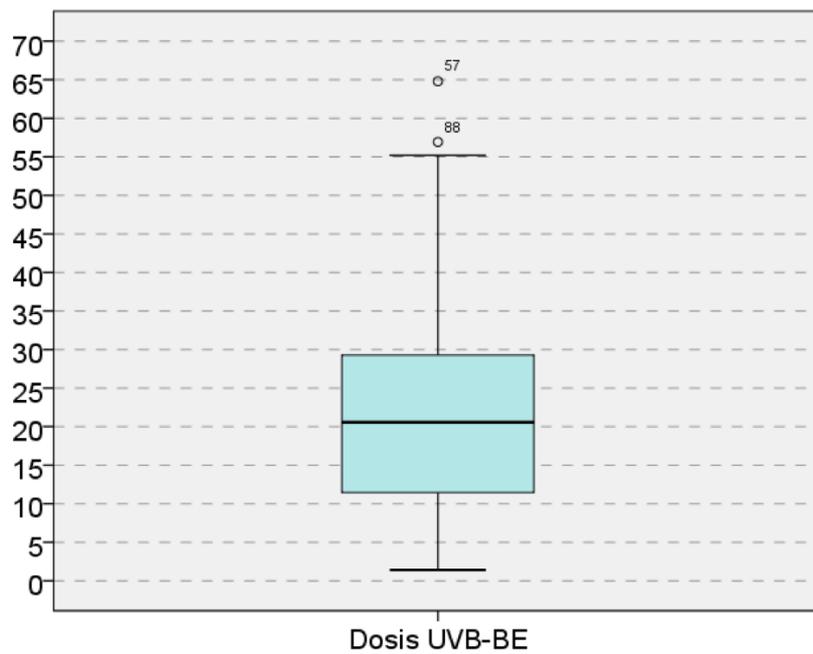
En total se realizaron 112 tratamientos basados en UVB-BE, correspondiendo con un 77,2% de todos los tratamientos realizados. La duración media de un ciclo completo de tratamiento (APP) fue de  $112,2 \pm 67,6$  días compuesto por  $31,1 \pm 15,1$  sesiones con una dosis total media de  $23,9 \pm 14,6$  J/cm<sup>2</sup>. La dosis media acumulada de UVB-BE al final del periodo en todos los pacientes (AIT) fue de  $40,2 \pm 46,5$  J/cm<sup>2</sup> (figuras V.2-4).



**Figura V.2** Duración del tratamiento con UVB-BE en todos los pacientes tratados. Se representa la mediana, cuartiles y rango.



**Figura V.3** Número de sesiones de tratamiento con UVB-BE. Se representa la mediana, cuartiles y rango.

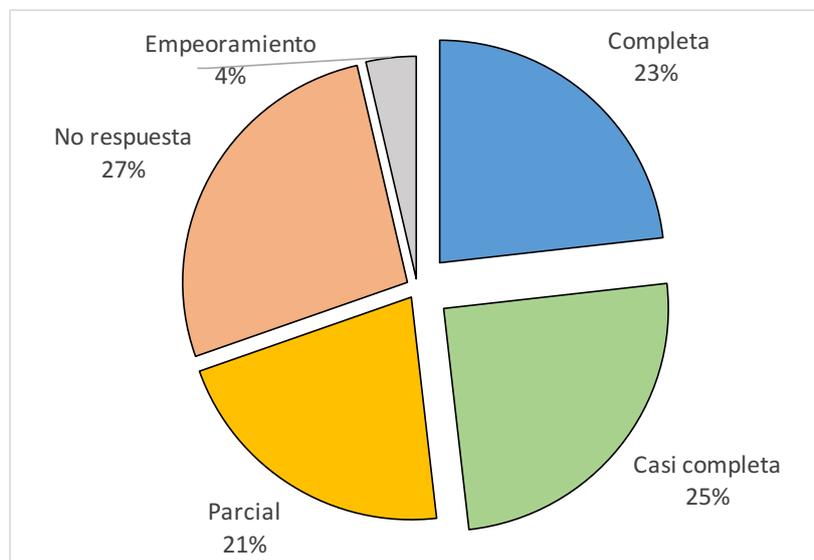


**Figura V.4** Dosis por ciclo de tratamiento con UVB-BE (en J/cm<sup>2</sup>). Se representa la mediana, cuartiles y rango.

Las dermatosis más frecuentemente tratadas mediante esta modalidad fueron psoriasis en placas (43 tratamientos), vitíligo (16 tratamientos), dermatitis atópica (11 tratamientos) y psoriasis en gotas (10 tratamientos).

La adherencia terapéutica fue del 73,2% de los tratamientos realizados. Se produjeron efectos secundarios en 15 casos (13,4% de tratamientos realizados) siendo 2 de ellos de grado II de la CTCAE y 13 de grado I.

La respuesta de todos los pacientes tratados con fototerapia basada en UVB-BE (AIT) fue completa en 26 casos (23,2%), casi completa en 28 casos (25%) y parcial en 24 casos (21,4%) mientras que no hubo respuesta en 30 casos (26,8%) y se produjo un empeoramiento en 4 casos (3,6%) (figura V.5).

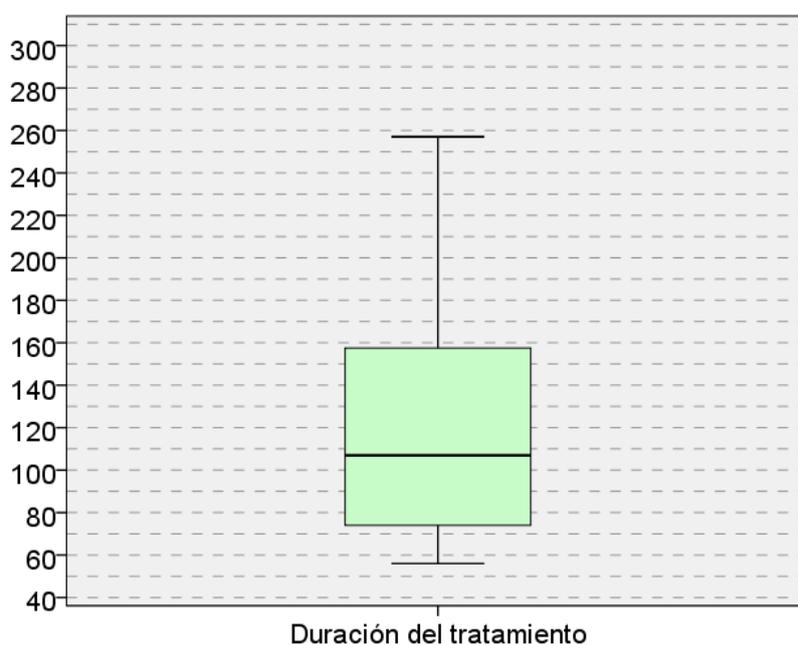


**Figura V.5** Eficacia del tratamiento con UVB-BE (AIT).

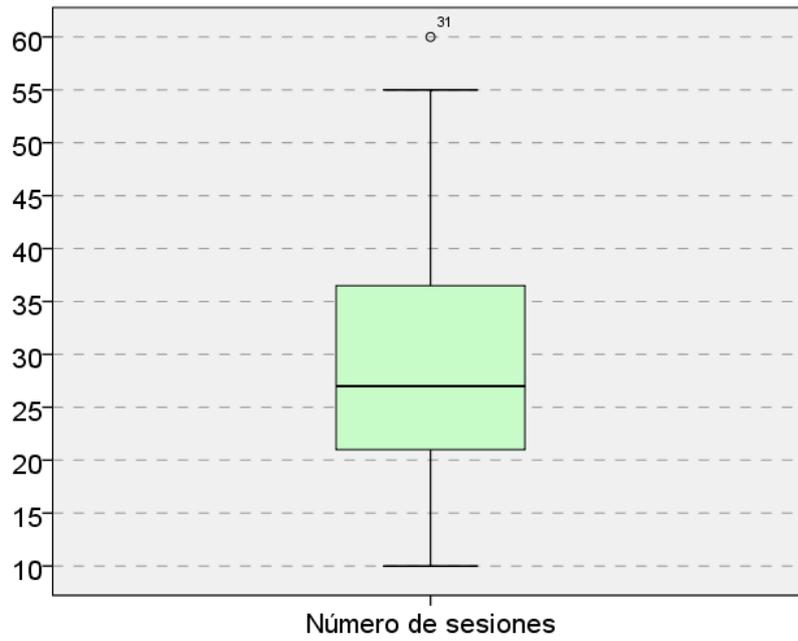
### V.1.5.2 PUVA palmoplantar

Durante el periodo de estudio se trató a 17 pacientes con fototerapia basada en UVA palmoplantar + psoralenos tópicos (PUVA-pp). 14 pacientes fueron mujeres y 3 hombres. La edad media de inicio del tratamiento fue de  $53,8 \pm 14,6$  años.

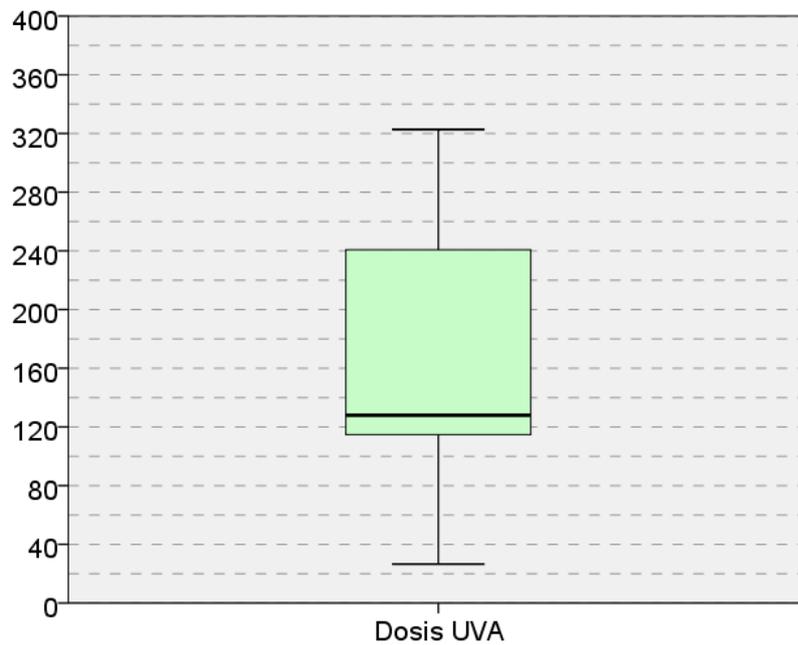
En total se realizaron 17 tratamientos basados en PUVA-pp, correspondiendo con un 11,7% de todos los tratamientos realizados. La duración media de un ciclo completo de tratamiento (APP) fue de  $123,5 \pm 64,5$  días compuesto por  $31,2 \pm 15,5$  sesiones con una dosis total media de  $170,6 \pm 99,5$  J/cm<sup>2</sup> (figuras V.6-8). La dosis media acumulada de UVA al final del periodo para todos los pacientes (AIT) fue de  $304,2 \pm 339,3$  J/cm<sup>2</sup>.



**Figura V.6** Duración del tratamiento con PUVA-pp. Se representa la mediana, cuartiles y rango.



**Figura V.7** Número de sesiones por ciclo de tratamiento con PUVA-pp. Se representa la mediana, cuartiles y rango.

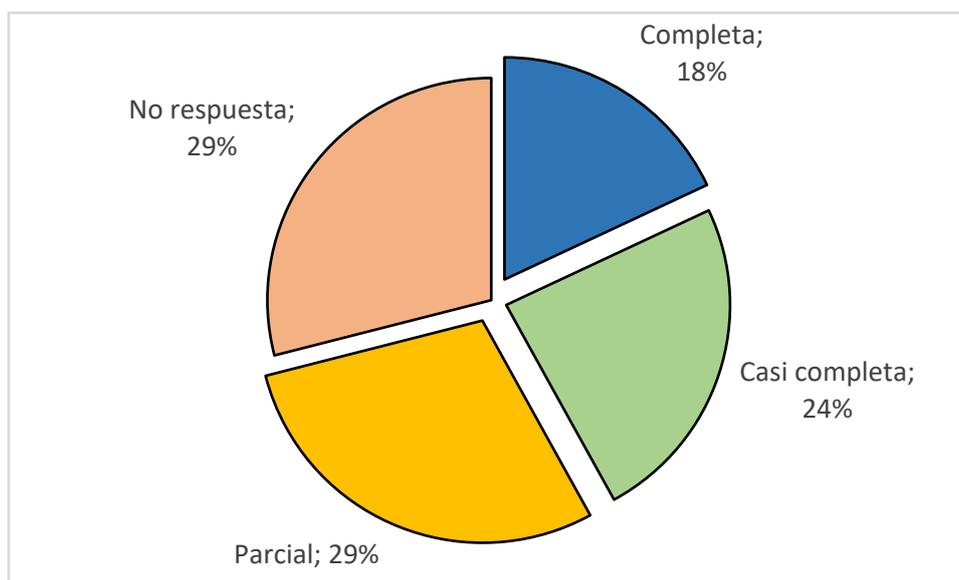


**Figura V.8** Dosis de UVA por ciclo de tratamiento con PUVA-pp (en J/cm<sup>2</sup>). Se representa la mediana, cuartiles y rango.

La dermatosis más frecuentemente tratada mediante esta modalidad fue la psoriasis palmo-plantar (14 tratamientos).

La adherencia terapéutica fue del 64,7% de los tratamientos realizados. Se produjeron efectos secundarios en 7 casos (41,2% de tratamientos realizados) siendo 4 de ellos de grado II de la CTCAE y 3 de grado I. En dos casos se hubo de suspender el tratamiento debido a una quemadura en la zona tratada.

La respuesta de todos los pacientes tratados con fototerapia basada en PUVA-pp (AIT) fue completa en 3 casos (17,6%), casi completa en 4 casos (23,5%) y parcial en 5 casos (29,4%) mientras que no hubo respuesta en 5 casos (29,4%) (figura V.9).

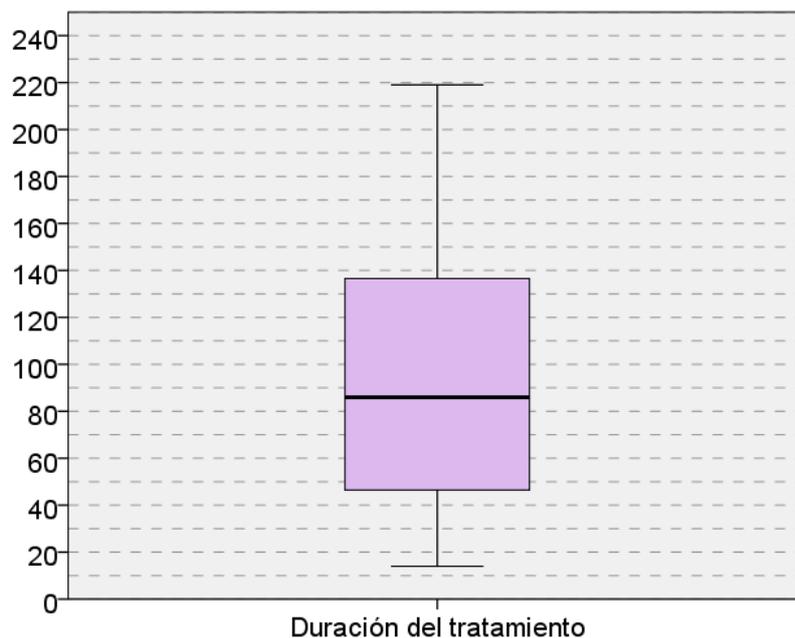


**Figura V.9** Eficacia del tratamiento con PUVA-pp (AIT).

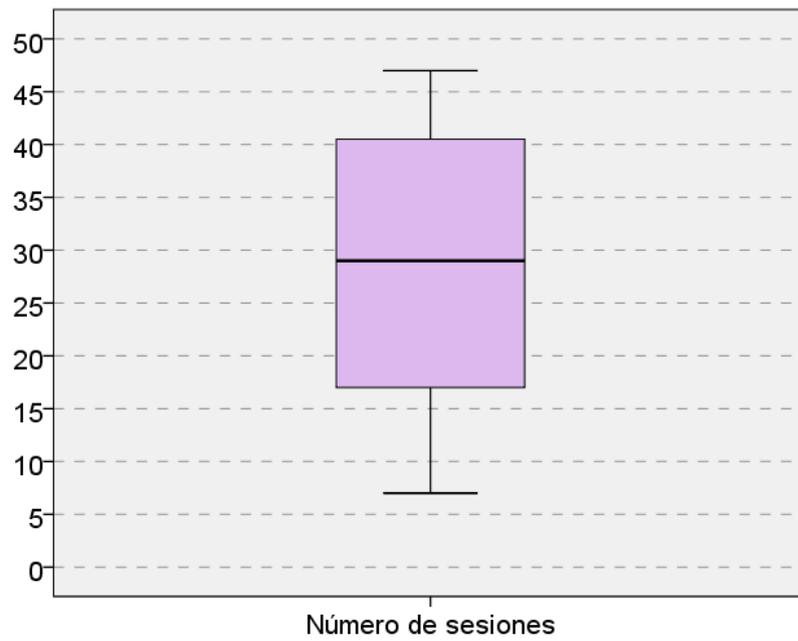
### V.1.5.3 PUVA oral

Durante el periodo de estudio se trató a 15 pacientes con fototerapia basada en UVA + psoralenos sistémicos por vía oral (PUVA-o). 9 pacientes fueron mujeres y 6 hombres. La edad media de inicio del tratamiento fue de  $53 \pm 18,3$  años.

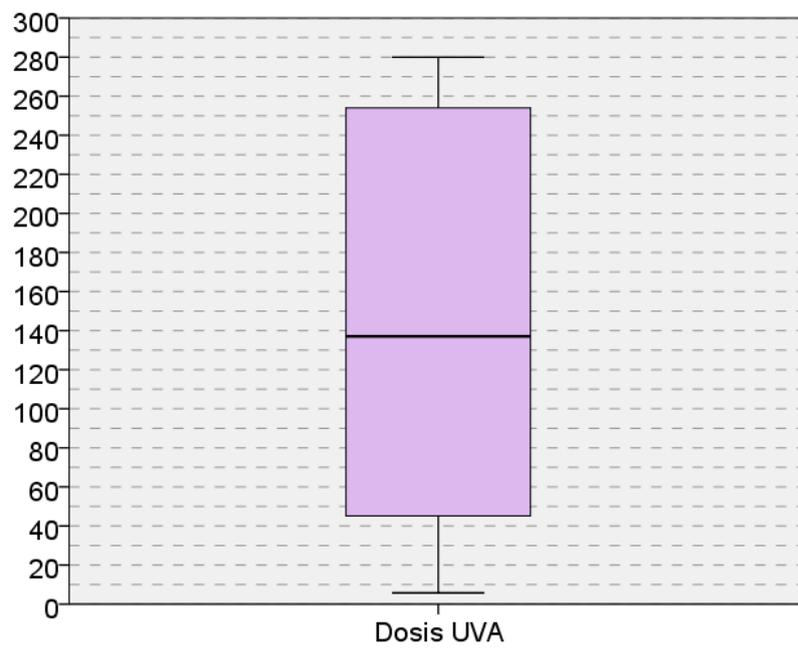
En total se realizaron 16 tratamientos basados en PUVA-o, correspondiendo con un 11,1% de todos los tratamientos realizados. La duración media de un ciclo completo de tratamiento (APP) fue de  $100,7 \pm 69,4$  días compuesto por  $28,7 \pm 14,6$  sesiones con una dosis total media de  $142,2 \pm 105,8$  J/cm<sup>2</sup> (figuras V.10-12). La dosis acumulada de UVA para todos los pacientes (AIT) al final del periodo fue de  $287,6 \pm 320,2$  J/cm<sup>2</sup>.



**Figura V.10** Duración del tratamiento con PUVA-o. Se representa la mediana, cuartiles y rango.



**Figura V.11** Número de sesiones por ciclo de tratamiento con PUVA-o. Se representa la mediana, cuartiles y rango.

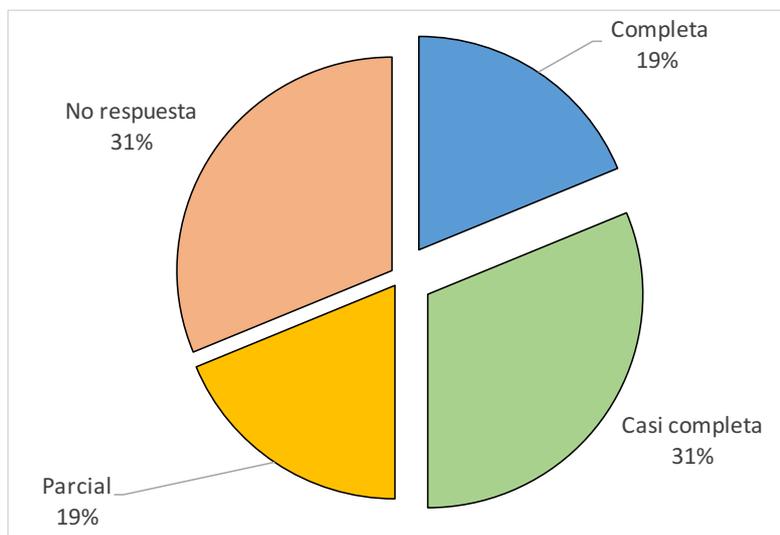


**Figura V.12** Dosis de UVA por ciclo de tratamiento con PUVA-pp (en J/cm<sup>2</sup>). Se representa la mediana, cuartiles y rango.

La dermatosis más frecuentemente tratada mediante esta modalidad fue la psoriasis en placas (12 tratamientos).

La adherencia terapéutica fue del 75% de los tratamientos realizados. Se produjeron efectos secundarios en 5 casos (31,3% de tratamientos realizados) siendo 4 de ellos de grado I de la CTCAE y uno de grado II (6,3%). En un paciente se hubo de suspender el tratamiento por intolerancia digestiva asociada al uso de psoralenos orales.

La respuesta de los pacientes tratados con fototerapia basada en PUVA-o fue completa en 3 casos (18,8%), casi completa en 5 casos (31,3%) y parcial en 3 casos (18,8%) mientras que no hubo respuesta en 5 casos (31,3%) (figura V.13).



**Figura V.13** Eficacia del tratamiento con PUVA-o (AIT).

### V.1.6 Resultados según las dermatosis tratadas más frecuentes

#### V.1.6.1 Psoriasis en placas

Durante el periodo de estudio se realizaron 55 tratamientos en 52 pacientes con psoriasis, equivaliendo a un 37,9% de todos los tratamientos. La edad media de los pacientes tratados fue de  $53,6 \pm 15,8$  años. El porcentaje de varones fue del 50%. Los fototipos más frecuentes fueron el III (51,9%) y el IV (23,1%) seguidos por el II (21,2%), el I (1,9%) y el V (1,9%). Las modalidades empleadas fueron UVB-BE (43 tratamientos) y PUVA-o (12 tratamientos). 24 pacientes (46,2%) habían recibido tratamiento con fototerapia en el pasado.

En los pacientes que finalizaron el tratamiento la duración media de un tratamiento fue de  $91 \pm 43,9$  días para UVB-BE y de  $96 \pm 58$  días para PUVA-o. El número medio de sesiones fue de  $26,5 \pm 13,4$  para UVB-BE y de  $28 \pm 12,6$  para PUVA-o. La dosis final media fue de  $27,3 \pm 15,1$  J/cm<sup>2</sup> para UVB-BE y de  $128 \pm 92,2$  J/cm<sup>2</sup> para PUVA-o. La adherencia al tratamiento global fue del 80%, siendo del 81,4% para UVB-BE y del 75% para PUVA-o.

Con respecto a los tratamientos realizados antes del tratamiento con fototerapia, 27 pacientes (51,9%) no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo. 18 pacientes (34,6%) habían recibido tratamiento con un fármaco sistémico clásico, 5 pacientes (9,6%) habían recibido tratamiento con dos fármacos sistémicos clásicos y 2 pacientes (3,8%) habían recibido tratamiento con uno o más fármacos biológicos.

Los fármacos más frecuentemente empleados antes del tratamiento con fototerapia fueron: metotrexato (28,8%), acitretino (25% de los pacientes) y ciclosporina A (2,8%). Los fármacos biológicos empleados fueron: adalimumab, etanercept, infliximab, efalizumab y ustekinumab. La media de tratamientos biológicos por paciente tratado fue de 3.

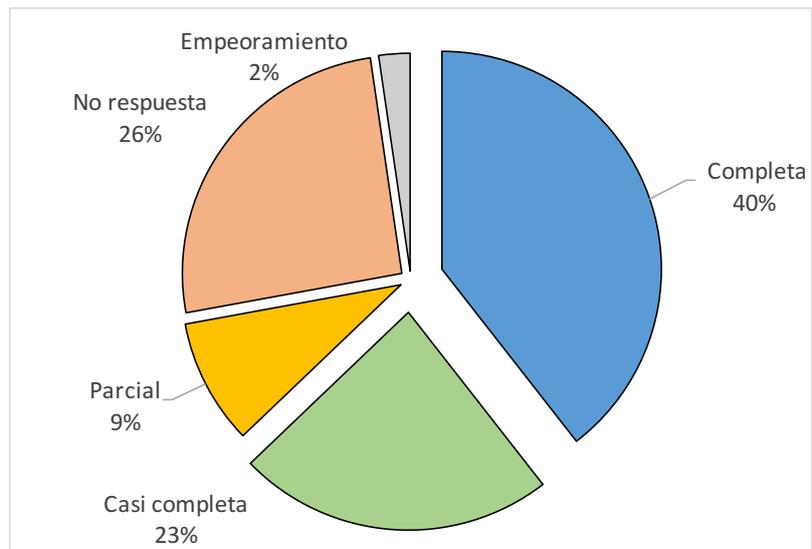
Se encontraron comorbilidades asociadas en 27 pacientes (51,9%). Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron: dislipemia (42,3% de los pacientes), hipertensión arterial (17,3% de los pacientes), *diabetes mellitus* (9,6%) y esteatosis hepática (7,7%).

Se dispuso de datos de *PASI* en 47 tratamientos (85,6%). El *PASI* medio al inicio del tratamiento fue de  $7,3 \pm 4$  (tabla V.5). Entre los pacientes tratados con UVB-BE el 67,5% alcanzó el *PASI-75* y el 50% de los pacientes alcanzó el *PASI-90*. Entre los pacientes tratados con PUVA-o, el 42,9% de los pacientes alcanzó el *PASI-75* y el 28,6% alcanzó el *PASI-90*. En el análisis por protocolo, en los pacientes tratados con UVB-BE el 77,1% alcanzó el *PASI-75* y el 57,1% alcanzó el *PASI-90*. En los pacientes tratados con PUVA-o el 60% de los pacientes alcanzó el *PASI-75* y el 40% de los pacientes alcanzó el *PASI-90*.

Las diferencias en el *PASI* inicial entre los pacientes tratados con UVB-BE y PUVA-o fueron estadísticamente significativas. Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el *PASI* final, la proporción de pacientes que alcanzaron el *PASI-75* o la proporción de pacientes que alcanzaron el *PASI-90*. Estos hallazgos se mantuvieron en el análisis por protocolo.

Psoriasis	Global (n = 55)	UVB-BE (n = 43)	PUVA-o (n = 12)	p-valor
Edad	53,6 ± 15,8	52,3 ± 15,1	58,5 ± 17,9	0,25
Sexo varón	50 %	48,8 %	54,5 %	0,73
Fototipo				
- I	1,9%	2,4%	0	
- II	21,2%	17,1%	36,4%	
- III	51,9%	58,5%	27,3%	
- IV	23,1%	19,5%	36,4%	
- V	1,9%	2,4%	0	
Adherencia terapéutica		81,4 %	75%	0,51
Duración (días)		91 ± 43,9	96 ± 58 días	0,88
Sesiones (días)		26,5 ± 13,4 J/cm <sup>2</sup>	28 ± 12,6	0,63
Dosis total por tratamiento		27,3 ± 15,1 J/cm <sup>2</sup>	128 ± 92,2 J/cm <sup>2</sup>	-
Dosis acumulada		50,7 ± 54,7 J/cm <sup>2</sup>	401,7 ± 396,11 J/cm <sup>2</sup>	-
Tipo de análisis*	AIT (n = 47)	APP (n = 40)	AIT (n = 7)	APP (n = 5)
<b>PASI</b> inicial	7,3 ± 4	7,3 ± 4,2	11,1 ± 6,1	0,05
<b>PASI</b> final	2,8 ± 4,3	2,3 ± 3,3	5,5 ± 7,4	0,25
Δ <b>PASI</b> -75	64,6 %	67,5 %	42,9 %	0,40
Δ <b>PASI</b> -90	47,9 %	50 %	28,6 %	0,43

**Tabla V.5** Características epidemiológicas, parámetros del tratamiento fototerápico y eficacia del tratamiento con UVB-BE y PUVA-o en pacientes con psoriasis en placas. APP: Análisis por protocolo. AIT: Intención de tratar. \* Se dispuso de datos de **PASI** en 47 tratamientos (85,6%).



**Figura V.14** Eficacia del tratamiento con UVB-BE en los pacientes con psoriasis en placas (AIT).

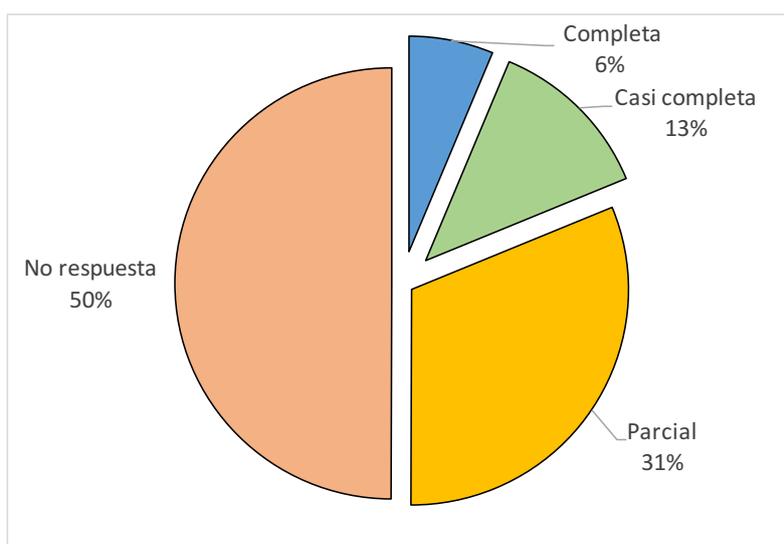
### V.1.6.2 Vitiligo

Se trataron 18 pacientes con vitiligo (tabla V.6). Todos los pacientes recibieron un único tratamiento. La edad media de los pacientes fue  $33,6 \pm 18$  años. El porcentaje de pacientes varones fue del 31,3%. Las modalidades empleadas fueron UVB-BE (16 casos, 88,9%), PUVA-pp (1 caso, 5,6%) y PUVA-o (1 caso, 5,6%). 11 pacientes (61,1%) habían recibido fototerapia en el pasado.

La duración media del tratamiento con UVB-BE fue de  $227,2 \pm 62$  días con un número medio de  $43,4 \pm 17,4$  sesiones. La dosis media por tratamiento finalizado fue de  $24,50 \pm 14,6$  J/cm<sup>2</sup> con una dosis acumulada total de UVB-BE al final del periodo de seguimiento de  $43,5 \pm 47,6$  J/cm<sup>2</sup>. La adherencia al tratamiento fue del 66,7%. El tratamiento con UVB-BE consiguió la repigmentación completa en 1 caso (6,3%), una repigmentación casi completa en 2 casos (12,5%), islotes aislados de repigmentación en 5 casos (31,3%) y ninguna respuesta en 8 casos (50%) (figura V.15). Sólo un paciente (6,3%) presentó un efecto secundario (eritema leve).

Vitiligo		UVB-BE (n = 16)	
Edad		33,6 ± 18	
Sexo varón		31,3 %	
Fototipo			
- I		0	
- II		12,5%	
- III		50%	
- IV		31,3%	
- V		6,3%	
Adherencia terapéutica		66,7 %	
Duración (días)		227,2 ± 62	
Sesiones (días)		43,4 ± 17,4	
Dosis total por tratamiento		24,5 ± 14,6 J/cm <sup>2</sup>	
Dosis acumulada		43,5 ± 47,6 J/cm <sup>2</sup>	
Tipo de análisis		AIT (n = 18)	APP (n = 10)
Respuesta completa		6,3 %	10 %
Respuesta casi completa		12,5 %	20 %
Respuesta parcial		31,3 %	50 %
No respuesta		50 %	20 %

**Tabla V.6** Características epidemiológicas, parámetros del tratamiento fototerápico y eficacia del tratamiento con UVB-BE en pacientes con vitiligo. APP: Análisis por protocolo. AIT: Intención de tratar.



**Figura V.15** Eficacia del tratamiento con UVB-BE en los pacientes con vitiligo (AIT).

### V.1.6.3 Psoriasis palmoplantar

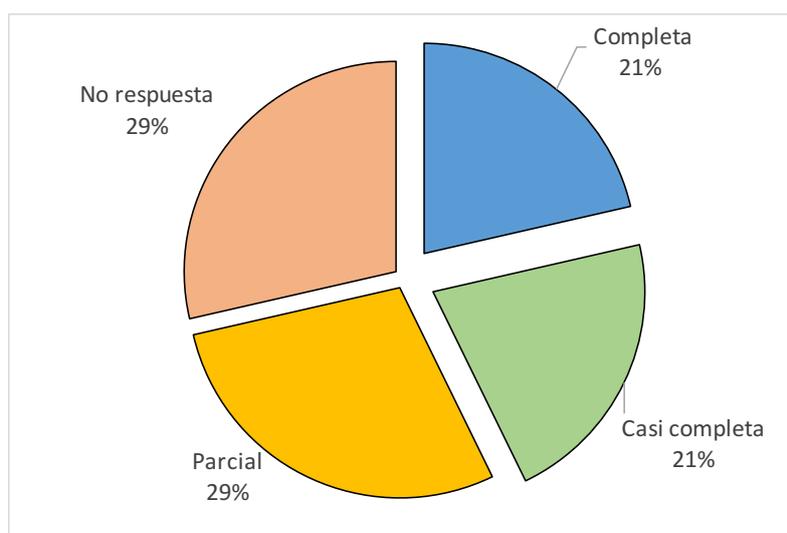
Se trataron 15 pacientes con psoriasis palmoplantar (tabla V.7). Todos los pacientes recibieron un único tratamiento. La edad media de los pacientes fue  $52,1 \pm 13,6$  años. El porcentaje de pacientes varones fue del 20%. Las modalidades empleadas fueron PUVA-pp (14 casos) y PUVA-o (1 caso). 7 pacientes (46,7%) habían recibido tratamiento fototerápico en el pasado.

La duración media del tratamiento con PUVA-pp fue de  $114,4 \pm 50,7$  días con un número medio de  $29,4 \pm 14,7$  sesiones. La dosis media por tratamiento finalizado fue de  $173,5 \pm 99,2$  J/cm<sup>2</sup> con una dosis acumulada total de UVA en la zona tratada al final del periodo de seguimiento de  $326,8 \pm 354,6$  J/cm<sup>2</sup>. La adherencia al tratamiento fue del 64,3%. El tratamiento con PUVA-pp consiguió una respuesta completa en 3 casos (21,4%), casi completa en 3 casos (21,4%), parcial en 4 casos (28,6%) y ninguna respuesta en 4 casos (28,6%) (figura V.16).

Aparecieron efectos secundarios en 6 de los pacientes tratados con PUVA-pp (42,9%) siendo 3 de ellos moderados (eritema moderado) (21,4%).

<b>Psoriasis palmoplantar</b>		PUVA-pp (n = 14)	
Edad	52,1 ± 13,6		
Sexo varón	20 %		
<b>Fototipo</b>			
- I	0		
- II	35,7%		
- III	57,1%		
- IV	7,1%		
- V	0		
Duración (días)	114,4 ± 50,7		
Sesiones (días)	29,4 ± 14,7		
Dosis total por tratamiento	173,5 ± 99,2 J/cm <sup>2</sup>		
Dosis acumulada	326,8 ± 354,6 J/cm <sup>2</sup>		
Tipo de análisis	AIT (n = 14)	APP (n = 9)	
Respuesta completa	3 (21,6%)	1 (21,1%)	
Respuesta casi completa	3 (21,6%)	2 (22,2%)	
Respuesta parcial	4 (28,6%)	3 (33,3%)	
No respuesta	4 (28,6%)	3 (33,3%)	

**Tabla V.7** Características epidemiológicas, parámetros del tratamiento fototerápico y eficacia del tratamiento con PUVA-pp en pacientes con psoriasis palmoplantar. APP: Análisis por protocolo. AIT: Intención de tratar.



**Figura V.16** Eficacia del tratamiento con PUVA-pp en psoriasis palmoplantar (AIT).

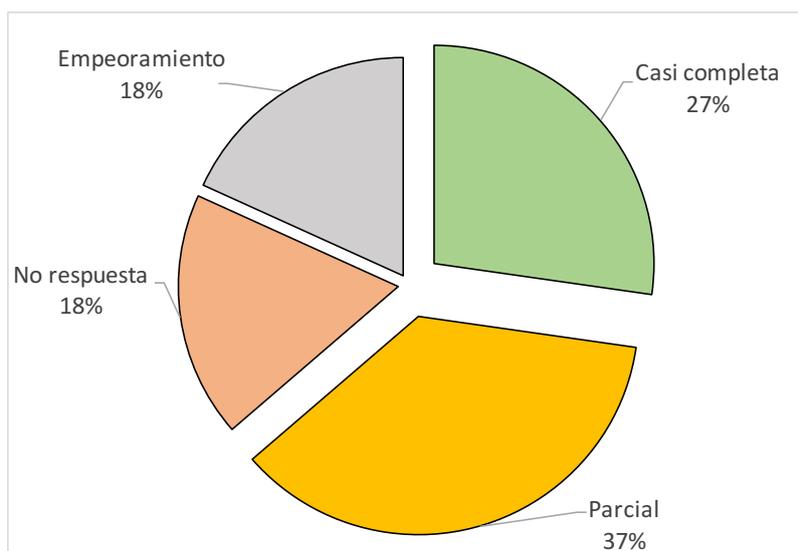
#### V.1.6.4 Dermatitis atópica

Se realizaron 11 tratamientos en 9 pacientes con Dermatitis atópica (tabla V.8). 7 pacientes recibieron un tratamiento y 2 pacientes dos tratamientos. La edad media de los pacientes fue de  $36 \pm 20,7$  años. El porcentaje de pacientes varones fue del 44,4%. La modalidad empleada fue UVB-BE en todos los casos. 3 pacientes (33,3%) habían recibido tratamiento fototerápico en el pasado.

La duración media del tratamiento con UVB-BE fue de  $77,2 \pm 46,8$  días con un número medio de  $17,4 \pm 11,5$  sesiones. La dosis media por tratamiento finalizado fue de  $11,2 \pm 13,1$  J/cm<sup>2</sup> con una dosis acumulada total de UVB-BE al final del periodo de seguimiento de  $14,5 \pm 16,2$  J/cm<sup>2</sup>. La adherencia al tratamiento fue del 45,5%. El tratamiento con UVB-BE consiguió una respuesta casi completa en 3 casos (27,3%), parcial en 4 casos (36,4%), ninguna respuesta en 2 casos (18,2%) y un empeoramiento en 2 casos (18,2%) (figura V.17).

<b>Dermatitis atópica</b>		UVB-BE (n = 11)	
Edad		36 ± 20,7	
Sexo varón		44,4 %	
<b>Fototipo</b>			
- I		0	
- II		33,3%	
- III		55,6%	
- IV		11,1%	
- V		0	
Adherencia terapéutica		45,5 %	
Duración (días)		77,2 ± 46,8	
Sesiones (días)		17,4 ± 11,5	
Dosis total por tratamiento		11,2 ± 13,1 J/cm <sup>2</sup>	
Dosis acumulada		14,5 ± 16,2 J/cm <sup>2</sup>	
Tipo de análisis		AIT (n = 11)	APP (n = 5)
Respuesta completa		-	-
Respuesta casi completa		3 (27,3%)	2 (21,1%)
Respuesta parcial		4 (36,4%)	3 (22,2%)
No respuesta		2 (18,2%)	-
Empeoramiento		2 (18,2%)	-

**Tabla V.8** Características epidemiológicas, parámetros del tratamiento fototerápico y eficacia del tratamiento con UVB-BE en pacientes con dermatitis atópica. APP: Análisis por protocolo. AIT: Intención de tratar.



**Figura V.17** Eficacia del tratamiento con UVB-BE dermatitis atópica (AIT).

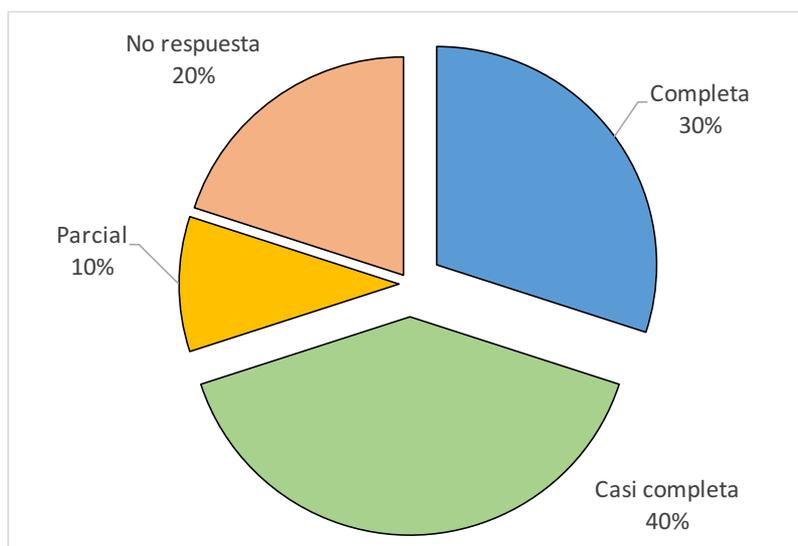
#### V.1.6.5 Psoriasis en gotas

Se realizaron 10 tratamientos en 9 pacientes con psoriasis en gotas (tabla V.9). 8 pacientes recibieron un tratamiento y 1 paciente dos tratamientos. La edad media de los pacientes fue de  $35,3 \pm 22,9$  años. El porcentaje de pacientes varones fue del 66,7%. La modalidad empleada fue UVB-BE en todos los casos. 2 pacientes (20%) había recibido tratamiento fototerápico en el pasado.

La duración media del tratamiento con UVB-BE fue de  $82,4 \pm 28,5$  días con un número medio de  $25 \pm 9,2$  sesiones. La dosis media por tratamiento finalizado fue de  $17,2 \pm 10,8$  J/cm<sup>2</sup> con una dosis acumulada total de UVB-BE al final del periodo de seguimiento de  $23,4 \pm 20,3$  J/cm<sup>2</sup>. La adherencia al tratamiento fue del 80%. El tratamiento con UVB-BE consiguió una respuesta completa en 3 casos (30%), casi completa en 4 casos (40%), parcial en 1 caso (10%) y ninguna respuesta en 2 casos (20%) (figura V.18).

<b>Psoriasis en gotas</b>		UVB-BE (n = 10)	
Edad		35,3 ± 22,9	
Sexo varón		66,7%	
<b>Fototipo</b>			
- I		0	
- II		44,4%	
- III		33,3%	
- IV		22,2%	
- V		0	
Adherencia terapéutica		80 %	
Duración (días)		82,4 ± 28,5	
Sesiones (días)		25 ± 9,2	
Dosis total por tratamiento		17,2 ± 10,8 J/cm <sup>2</sup>	
Dosis acumulada		23,4 ± 20,3 J/cm <sup>2</sup>	
Tipo de análisis		AIT (n = 10)	APP (n = 8)
Respuesta completa		3 (30%)	3 (37,5%)
Respuesta casi completa		4 (40%)	4 (50%)
Respuesta parcial		1 (10%)	1 (12,5%)
No respuesta		2 (20%)	-
Empeoramiento		-	-

**Tabla V.9** Características epidemiológicas, parámetros del tratamiento fototerápico y eficacia del tratamiento con UVB-BE en pacientes con psoriasis en gotas. APP: Análisis por protocolo. AIT: Intención de tratar.



**Figura V.18** Eficacia del tratamiento con UVB-BE en los pacientes con psoriasis en gotas (AIT).

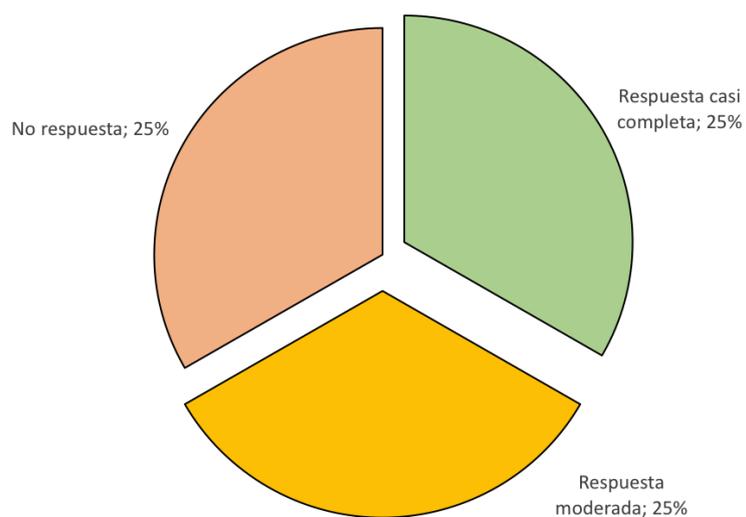
#### V.1.6.6 Granuloma anular

Se realizaron 9 tratamientos en 7 pacientes con granuloma anular (tabla V.10). 5 pacientes recibieron un tratamiento y 2 pacientes dos tratamientos. La edad media de los pacientes fue de  $63,3 \pm 9,6$  años. Todos los pacientes fueron mujeres. La modalidad empleada fue UVB-BE en 8 casos y PUVA en 1 caso. 2 pacientes (28,6%) habían recibido tratamiento fototerápico en el pasado.

La duración media del tratamiento con UVB-BE fue de  $135,5 \pm 74,2$  días con un número medio de  $29,8 \pm 9,8$  sesiones. La dosis media por tratamiento finalizado fue de  $58 \pm 60,2$  J/cm<sup>2</sup> con una dosis acumulada total de UVB-BE al final del periodo de seguimiento de  $61,6 \pm 73,4$  J/cm<sup>2</sup>. La adherencia al tratamiento fue del 75%. El tratamiento con UVB-BE consiguió una respuesta casi completa en 2 casos (25%), parcial en 4 casos (50%) y ausente en 2 casos (25%) (figura V.19).

<b>Granuloma anular</b>		UVB-BE (n = 8)	
Edad	63,3 ± 9,6		
Sexo varón	0%		
<b>Fototipo</b>			
- I	0		
- II	33,3%		
- III	66,7%		
- IV	0		
- V	0		
Adherencia terapéutica	75 %		
Duración (días)	135,5 ± 74,2		
Sesiones (días)	29,8 ± 9,8		
Dosis total por tratamiento	58 ± 60,2 J/cm <sup>2</sup>		
Dosis acumulada	61,6 ± 73,4 J/cm <sup>2</sup>		
Tipo de análisis	AIT (n = 8)	APP (n = 6)	
Respuesta completa	-	-	
Respuesta casi completa	2 (25%)	2 (33,3%)	
Respuesta parcial	4 (50%)	3 (50%)	
No respuesta	2 (25%)	1 (16,7%)	
Empeoramiento		-	

**Tabla V.10** Características epidemiológicas, parámetros del tratamiento fototerápico y eficacia del tratamiento con UVB-BE en pacientes con granuloma anular. APP: Análisis por protocolo. AIT: Intención de tratar.



**Figura V.19** Eficacia del tratamiento con UVB-BE en los pacientes con granuloma anular (AIT).

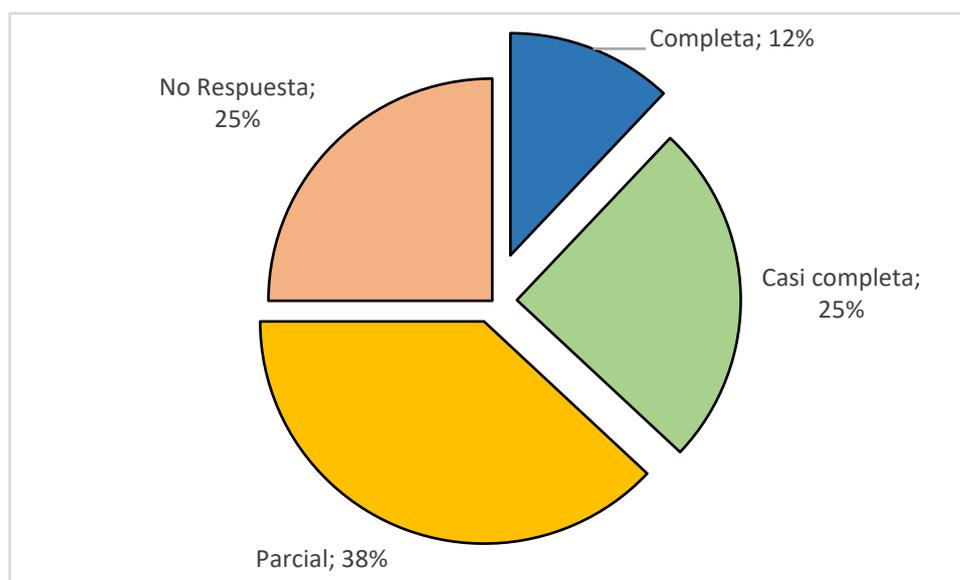
#### 5.1.6.7 Prurigo nodular

Se trataron 8 pacientes con prurigo nodular (tabla V.11). Todos los pacientes recibieron un único tratamiento. La edad media de los pacientes fue de  $47,8 \pm 26,7$  años. El porcentaje de varones fue del 37,5%. La modalidad empleada fue UVB-BE en todos los casos. 5 pacientes (62,5%) habían recibido tratamiento fototerápico en el pasado.

La duración media del tratamiento con UVB-BE fue de  $96,2 \pm 62,1$  días con un número medio de  $27,2 \pm 14,7$  sesiones. La dosis media por tratamiento finalizado fue de  $17,7 \pm 9,7$  J/cm<sup>2</sup> con una dosis acumulada total de UVB-BE al final del periodo de seguimiento de  $39,6 \pm 27,9$  J/cm<sup>2</sup>. La adherencia al tratamiento fue del 62,5%. El tratamiento con UVB-BE consiguió una respuesta completa en 1 caso (12,5%), casi completa en 2 casos (25%), parcial en 3 casos (37,5%) y ausente en 2 casos (25%) (figura V.20).

<b>Prurigo nodular</b>	UVB-BE (n = 8)	
Edad	47,8 ± 26,7	
Sexo varón	37,5%	
Fototipo		
- I	0	
- II	50%	
- III	37,5%	
- IV	12,5%	
- V	0	
Adherencia terapéutica	62,5 %	
Duración (días)	96,2 ± 62,1	
Sesiones (días)	27,2 ± 14,7	
Dosis total por tratamiento	17,7 ± 9,7 J/cm <sup>2</sup>	
Dosis acumulada	39,6 ± 27,9 J/cm <sup>2</sup>	
Tipo de análisis	AIT (n = 8)	APP (n = 5)
Respuesta completa	1 (12,5%)	1 (20%)
Respuesta casi completa	2 (25%)	2 (40%)
Respuesta parcial	3 (37,5%)	2 (40%)
No respuesta	2 (25%)	-
Empeoramiento	-	-

**Tabla V.11** Características epidemiológicas, parámetros del tratamiento fototerápico y eficacia del tratamiento con UVB-BE en pacientes con prurigo nodular. APP: Análisis por protocolo. AIT: Intención de tratar.



**Figura V.20** Eficacia del tratamiento con UVB-BE en los pacientes con prurigo nodular (AIT).

#### V.1.6.8 Micosis fungoide

Se trataron 5 pacientes con micosis fungoide. Todos los pacientes recibieron un único tratamiento. La edad media de los pacientes fue de  $66,6 \pm 14,4$  años. El porcentaje de varones fue del 40%. Tres pacientes presentaban un estadio IA (máculas y placas afectando  $<10\%$  de la superficie corporal) y dos pacientes presentaban un estadio IB (máculas y placas afectando  $>10\%$  de la superficie corporal). La modalidad empleada fue UVB-BE en 4 casos y PUVA-o en un caso. 3 pacientes (60%) habían recibido tratamiento fototerápico en el pasado.

La duración media del tratamiento con UVB-BE fue de  $99,7 \pm 81,5$  días con un número medio de  $42,3 \pm 14,5$  sesiones. La dosis media por tratamiento finalizado fue de  $24,5 \pm 5,5$  J/cm<sup>2</sup> con una dosis acumulada total de UVB-BE al final del periodo de seguimiento de  $29,4 \pm 28,8$  J/cm<sup>2</sup>. La adherencia al tratamiento fue del 75%. El tratamiento con UVB-BE consiguió una respuesta completa en 1 caso (25%), casi completa en 2 casos (50%) y un empeoramiento en 1 caso (25%).

#### V.1.6.9 Urticaria solar

Se realizaron 5 tratamientos en 3 pacientes con Urticaria solar. La edad media de los pacientes fue de  $33,7 \pm 19,4$  años. Todas las pacientes fueron mujeres. La modalidad empleada fue UVB-BE en todos los casos. Una paciente había recibido tratamiento con fototerapia en el pasado.

La duración media del tratamiento con UVB-BE fue de  $72,4 \pm 67,9$  días con un número medio de  $31,8 \pm 26,6$  sesiones. La dosis media por tratamiento finalizado fue de  $14,3 \pm 17,2$  J/cm<sup>2</sup> con una dosis acumulada total de UVB-BE al final del periodo de seguimiento de  $24,5 \pm 5,6$  J/cm<sup>2</sup>. La adherencia al tratamiento fue del 100%. El tratamiento con UVB-BE consiguió una respuesta casi completa en 2 casos, una respuesta parcial en 1 caso y ausencia de respuesta en 2 casos.

UVB-BE		Psoriasis en placas (n = 43)	Vitíligo (n = 16)	Dermatitis atópica (n = 11)	Psoriasis en gotas (n = 10)	Micosis fungoide (n = 4)
Edad		52,3 ± 15,1	33,6 ± 18	36 ± 20,7	35,2 ± 22,9	72,8 ± 4,9
Sexo varón		48,8 %	31,3 %	44,4 %	66,7 %	50 %
Fototipo						
- I		2,4%	0	0	0	25%
- II		17,1%	2,5%	33,3%	44,4%	50%
- III		58,5%	50%	55,6%	33,3%	25%
- IV		19,5%	31,3%	11,1%	22,2%	0
- V		2,4%	6,3%	0	0	0
Duración (días)		91 ± 43,9	227,2 ± 62	77,2 ± 46,8	82,4 ± 28,5	99,7 ± 81,5
Sesiones (días)		16,5 ± 13,1	43,4 ± 17,4	17,4 ± 11,5	25 ± 9,2	42,3 ± 14,5
Dosis total por tratamiento		26,5 ± 13,4 J/cm <sup>2</sup>	24,5 ± 14,6 J/cm <sup>2</sup>	11,2 ± 13,1 J/cm <sup>2</sup>	17,2 ± 10,8 J/cm <sup>2</sup>	24,5 ± 5,5 J/cm <sup>2</sup>
Dosis acumulada		27,3 ± 15,1 J/cm <sup>2</sup>	43,5 ± 47,6 J/cm <sup>2</sup>	14,5 ± 16,2 J/cm <sup>2</sup>	23,4 ± 20,3 J/cm <sup>2</sup>	29,4 ± 28,8 J/cm <sup>2</sup>

**Tabla V.12** Características epidemiológicas y parámetros del tratamiento fototerápico con UVB-BE en las distintas dermatosis.

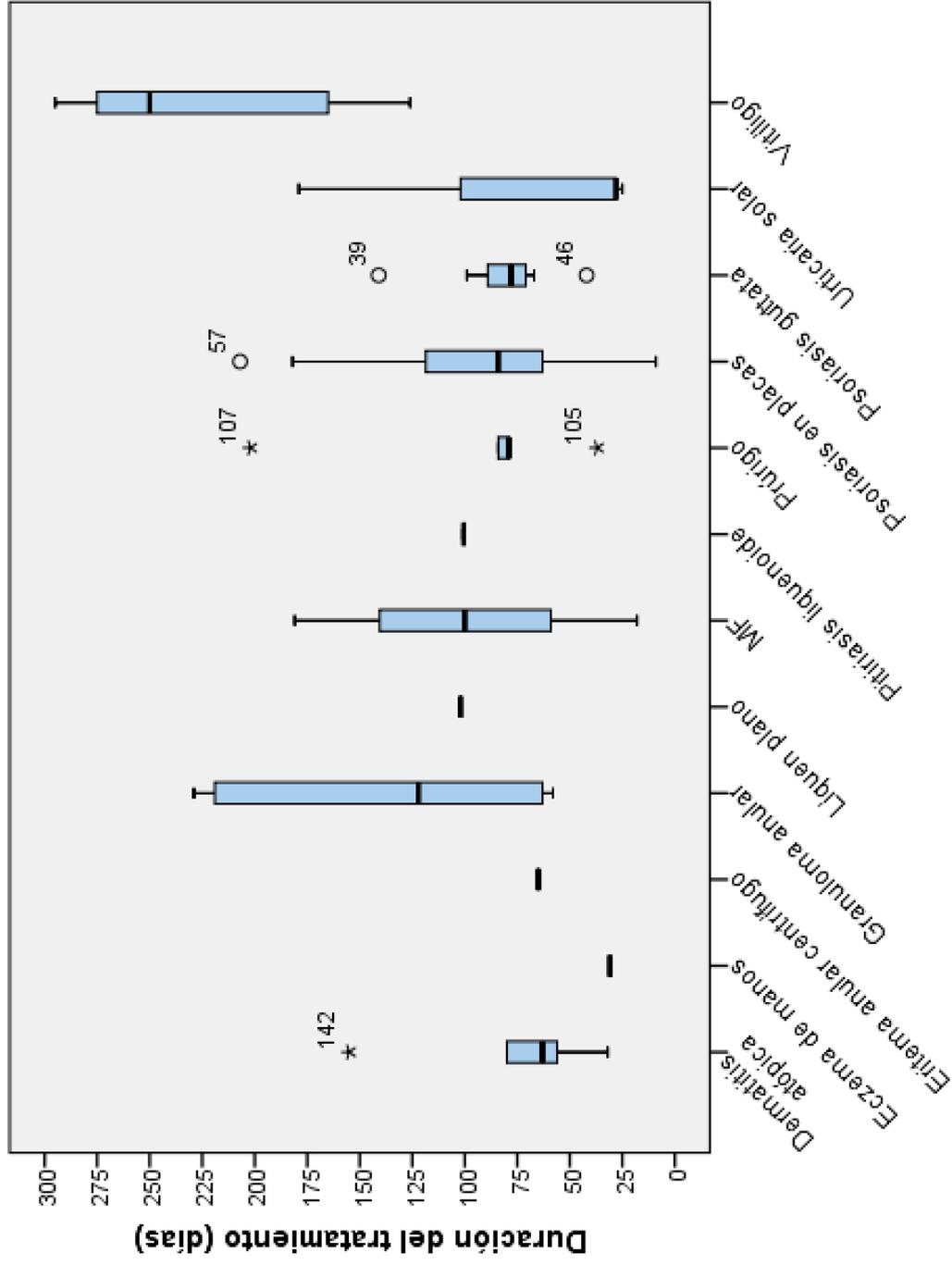


Figura V.21 Duración del tratamiento con UVB-BE en función de la dermatosis tratada. Se representa la media, cuartiles y rango.

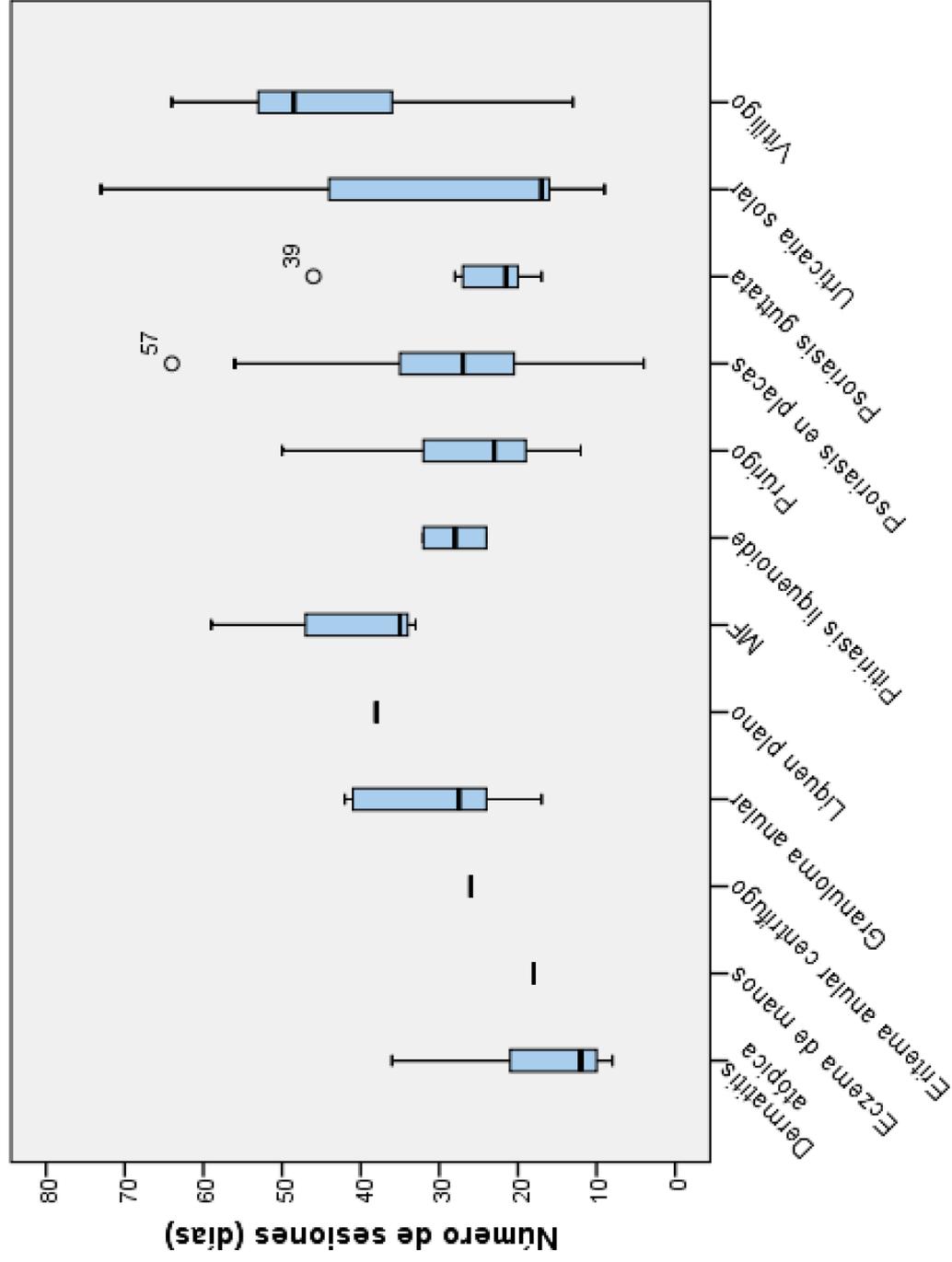
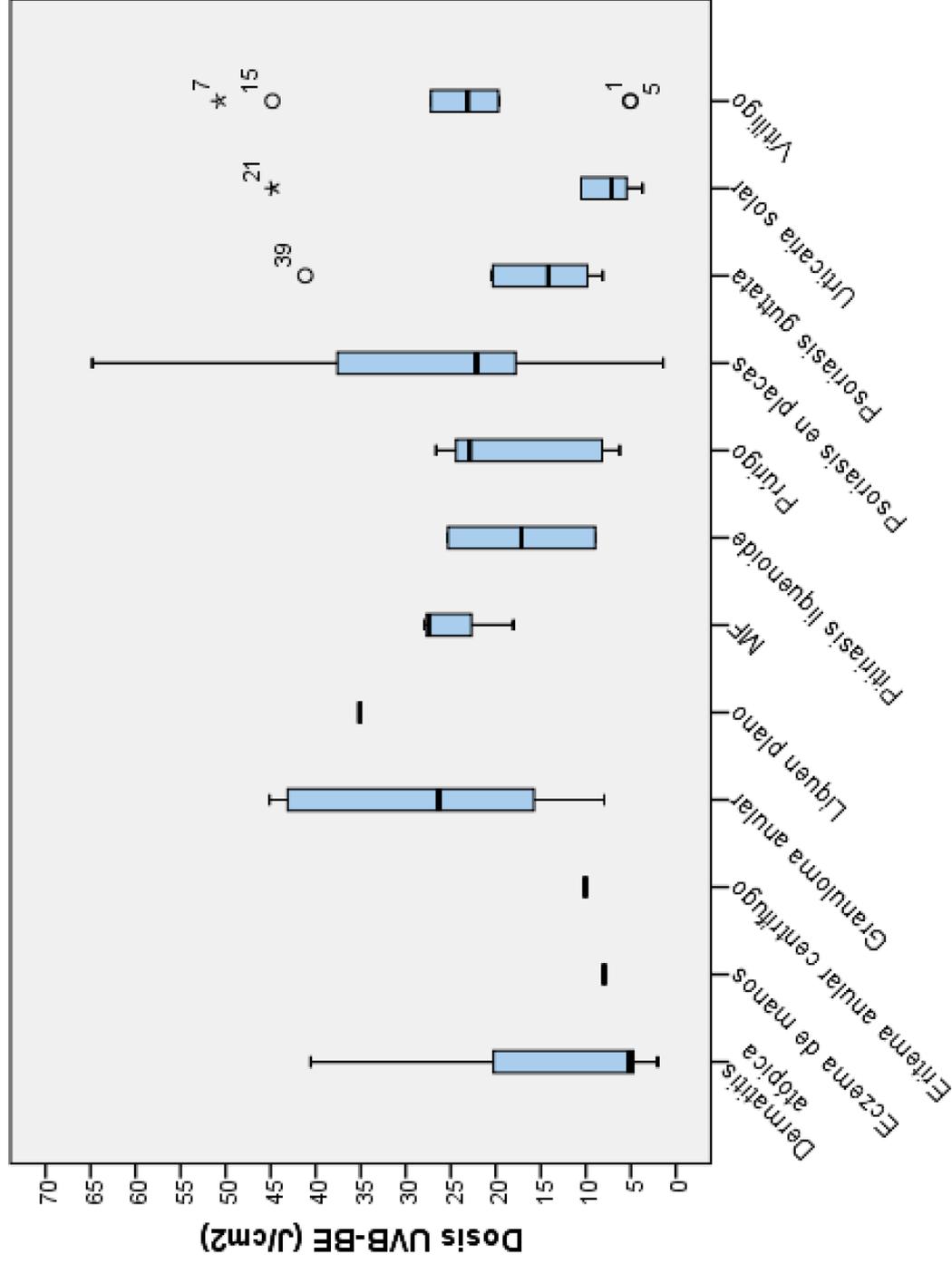


Figura V.22 Número de sesiones por ciclo de tratamiento con UVB-BE en función de la dermatosis tratada. Se representa la media, cuartiles y rango.



**Figura V.23** Dosis de UVB-BE por ciclo de tratamiento en función de la dermatosis tratada. Se representa la media, cuartiles y rango.

## V.2 Resultados estudio retrospectivo PUVA.

### V.2.1 Características de la población estudiada.

Se estudiaron 234 pacientes tratados con PUVA oral entre 1982 y 1996. 131 pacientes eran hombres (56%) y 103 mujeres (44%). La edad media de los pacientes al inicio del tratamiento fue de  $41,8 \pm 17,4$  años. La edad media al final del periodo de seguimiento fue de  $62,8 \pm 15,5$  años. El tiempo medio de seguimiento fue de 21 años (rango entre 4,1 y 34,5 años) con un periodo de seguimiento acumulado de 4.912 pacientes-año.

143 pacientes (61,1%) tenían un fototipo III, 57 pacientes (24,4%) un fototipo II y 34 pacientes (14,5%) un fototipo IV.

En cuanto a la dosis total acumulada, 24 pacientes recibieron 0-100J/cm<sup>2</sup> (10,3%), 94 pacientes 100-500J/cm<sup>2</sup> (40,2%), 75 pacientes 500-1000J/cm<sup>2</sup> (32,1%) y 41 pacientes más de 1.000 J/cm<sup>2</sup> (17,5%). En cuanto al número de sesiones recibidas, 138 pacientes recibieron menos de 50 sesiones (59%), 39 pacientes 51-100 sesiones (16,6%), 29 pacientes 101-150 sesiones (12,4%), 17 pacientes 150-200 sesiones (7,3%) y 11 pacientes más de 200 sesiones (4,7%).

### V.2.2 Neoplasias detectadas durante el periodo de seguimiento

En 24 pacientes se diagnosticaron 53 neoplasias (tabla V.13), equivaliendo esto a una prevalencia de neoplasias en pacientes tratados con fototerapia (primera lesión) del 10,3%. De los 24 pacientes, 13 (54,2%) eran hombres. Las 53 neoplasias correspondieron con 22 carcinomas basocelulares, 28 carcinomas epidermoides, 2 melanomas malignos y 1 porocarcinoma.

Teniendo en cuenta un tumor por tipo histológico y paciente, la prevalencia de CCNM fue de 10,3%, la prevalencia de carcinomas basocelulares del 7,3%, la prevalencia de carcinomas epidermoides del 4,7% y la prevalencia de melanoma maligno del 0,9%.

Teniendo en cuenta todas las neoplasias, la prevalencia de CCNM fue del 21%; la prevalencia de CBC del 9,4% y la prevalencia de CEC del 12%.

Respecto al fototipo, 7 pacientes tenían un fototipo II (29,2%), 15 pacientes un fototipo III (62,5%) y 2 pacientes un fototipo IV (8,3%).

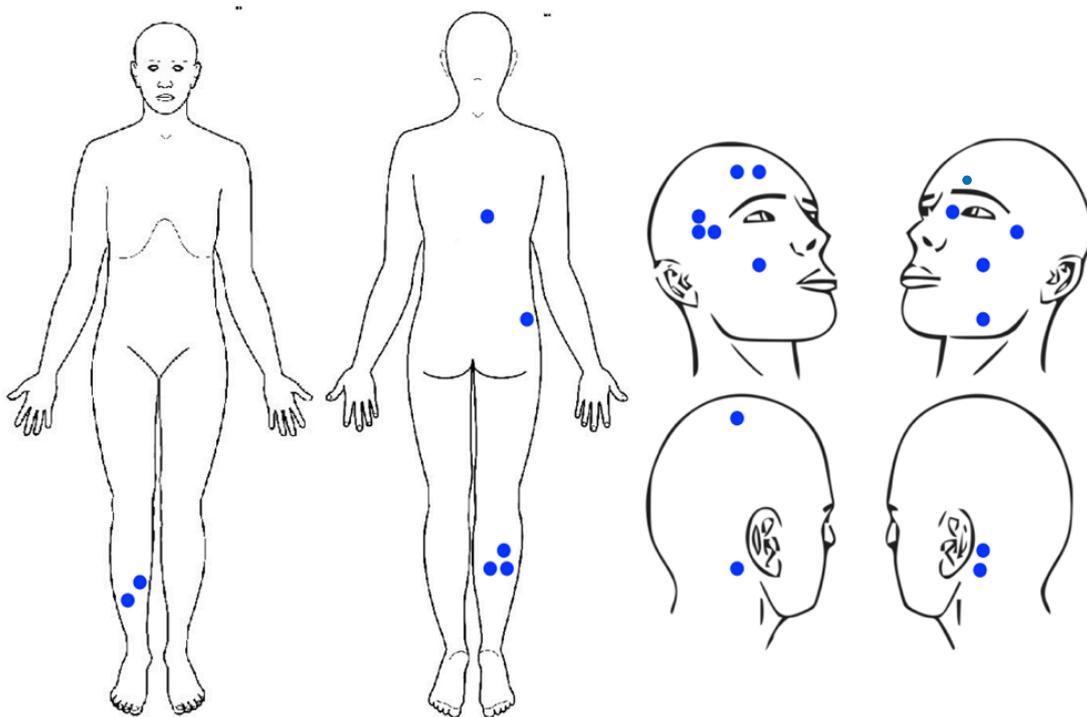
La dosis media recibida por los pacientes que desarrollaron neoplasias fue de 1.864J/cm<sup>2</sup>. Dos pacientes recibieron 0-100 J/cm<sup>2</sup> (8,3%), 5 pacientes 100-500 J/cm<sup>2</sup> (20,8%), 3 pacientes 500-1000 J/cm<sup>2</sup> (12,5%) y 14 pacientes más de 1000 J/cm<sup>2</sup> (58,3%). La proporción de pacientes que había recibido una dosis total acumulada de UVA superior a 1.000 J/cm<sup>2</sup> fue superior en los pacientes que desarrollaron neoplasias (58,3% frente a 12,6% en los que no desarrollaron neoplasias, p = 0,021)

Respecto a la localización de las lesiones (figuras V.24-25), la localización más frecuente fueron los miembros inferiores (52,8%) seguida por la cabeza y cuello (34%), tronco (11,3%) y miembro inferior (1,9%).

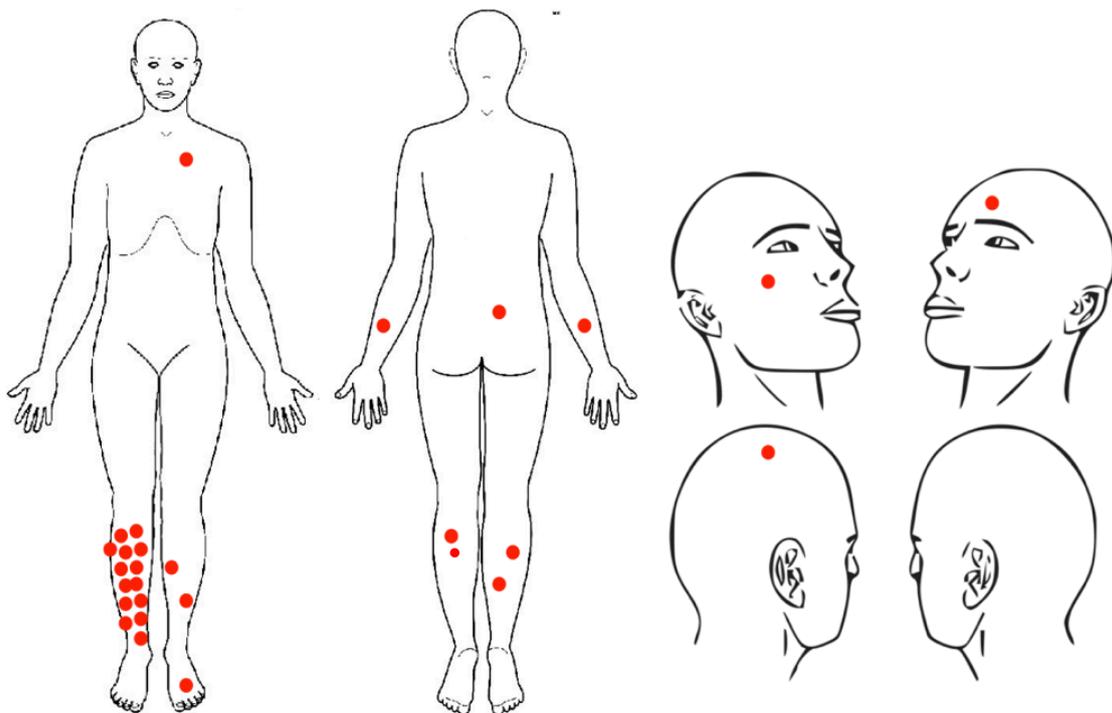
Paciente	Sexo	Fototipo	Dermatosis	Edad inicio PUVA	Tipo (número de lesiones)	Localización	Edad en el momento de la aparición (años)	Tiempo hasta primera neoplasia	Dosis acumulada (J/cm <sup>2</sup> )
1	H	II	Psoriasis	10,2	BCC (1)	Lumbar	14,8	4,6	2528
2	M	III	MF	23,6	SCC (1)	Pierna	23,95	0,35	2541
3	H	III	Psoriasis	29,7	SCC (14)	Pierna (14)	39,4	9,7	13913,5
					BCC (2)	Pierna (2)			
4	M	IV	Psoriasis	18,8	MM (1)	Tronco	33,5	24,7	1498,5
5	H	II	Psoriasis	38,4	SCC in situ (1)	Pierna	51	12,6	550
					BCC (1)	Espalda			
6	H	II	Psoriasis	59,1	BCC (1)	Retroauricular	62,9	3,8	594,5
					SCC (2)	Tórax Mejilla			
					SCC in situ (1)	Pie			
7	M	III	Psoriasis	38,6	BCC (1)	Retroauricular	63	24,4	3489
8	M	III	Psoriasis	57,4	BCC (2)	Sien (2)	82,2	24,8	1097,5
9	M	II	Psoriasis	57,5	BCC (1)	Frontal	64	6,5	503
10	M	III	Psoriasis	42	BCC (1)	Mejilla	61,4	19,4	415,3
11	H	II	Psoriasis	62,3	BCC (2)	Mejilla Sien	64,7	2,4	85
12	H	III	MF	38,4	SCC (1)	Pierna	67,3	28,9	63
13	M	III	Psoriasis	54,5	SCC (2)	Pierna	68,5	31,7	1016
14	M	III	Psoriasis	56,6	BCC (1)	Frente	65,4	8,8	1804
					SCC (2)	Brazo Pierna			

15	H	III	Psoriasis	58,9	SCC (1)	Brazo	68,4	9,5	1749
16	M	III	Psoriasis	46,4	BCC (1)	Sien	67,5	21,1	1542
17	H	III	Psoriasis	64,3	BCC (4)	Cuero cabelludo (1) Pierna (3)	67,9	3,6	256
18	M	II	Psoriasis	44,7	MM (1)	Pierna	71,5	26,8	2401,9
19	H	III	Psoriasis	45,8	SCC in situ (1)	Lumbar	73,3	27,5	4692
20	H	IV	Psoriasis	47,3	SCC (1)	Cuero cabelludo	70,6	23,4	413
21	M	III	MF	73,2	BCC (1)	Canto interno	73,4	0.2	484
					SCC (1)	Frente			
					Porocarcinoma (1)	Cuello			
22	H	III	Psoriasis	49,2	BCC (1)	Retroauricular	78,6	29,4	1584,5
23	H	III	MF	75,6	BCC (1)	Frente	93,6	18	165
24	H	II	Psoriasis	69,2	BCC (1)	Mentón	87,5	18,3	1370

**Tabla V.13** Características de los pacientes que desarrollaron neoplasias tras el tratamiento con PUVA. CBC: carcinoma basocelular. CEC: carcinoma epidermoide. H: Hombre. M: Mujer. MF: micosis fungoide. MM: Melanoma maligno



**Figura V.24** Localización de las neoplasias cutáneas (CBC, en azul) en los pacientes tratados con PUVA. CBC: carcinoma basocelular.



**Figura V.25** Localización de las neoplasias cutáneas (CEC, en rojo) en los pacientes tratados con PUVA. CEC: carcinoma epidermoide.

La edad media de inicio del tratamiento de los pacientes que desarrollaron neoplasias cutáneas fue de 48,4 años mientras que las de los pacientes que no desarrollaron neoplasias cutáneas fue de 41,1 años. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,051$ ) (tabla V.14).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de sexos o de fototipos en los pacientes que desarrollaron neoplasias cutáneas y los que no las desarrollaron.

La edad media de inicio del tratamiento de los pacientes que desarrollaron carcinomas basocelulares fue de 52,4 años mientras que las de los pacientes que no desarrollaron carcinomas basocelulares fue de 41 años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,009$ ).

La edad media de inicio del tratamiento de los pacientes que desarrollaron carcinomas epidermoides fue de 47,8 años frente a la de los pacientes que no desarrollaron carcinomas epidermoides , que fue de 41,5 años. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

	Pacientes tratados con PUVA que no desarrollaron neoplasias (n=110)	Pacientes tratados con PUVA que desarrollaron neoplasias (n=24)	p_valor
<b>Edad de inicio de la fototerapia</b>	41,1	48,4	0,05
<b>Sexo (varones)</b>	56,20%	54,20%	0,72
<b>Fototipo cutáneo:</b>	- II: 24,4%	- II: 29,2%	0,86
	- III: 61,1%	- III: 62,5%	
	- IV: 14,5%	- IV: 8,3%	
<b>Dosis acumulada UVA (J/cm<sup>2</sup>)</b>	- 0-100 J/cm <sup>2</sup> : 10,3%	- 0-100 J/cm <sup>2</sup> : 8,3%	0,021*
	- 100-500 J/cm <sup>2</sup> : 41,6%	- 100-500 J/cm <sup>2</sup> : 20,8%	
	- 500-1.000 J/cm <sup>2</sup> : 33,6%	- 500-1.000 J/cm <sup>2</sup> : 12,5%	
	- > 1.000 J/cm <sup>2</sup> : 12,6%	- > 1.000 J/cm <sup>2</sup> : 58,3%	

**Tabla V.14** Características de los pacientes tratados con PUVA durante el periodo de estudio

\* Definido como proporción de pacientes que ha recibido > 1.000 J/cm<sup>2</sup> versus los que han recibido < 1.000 J/cm<sup>2</sup>.

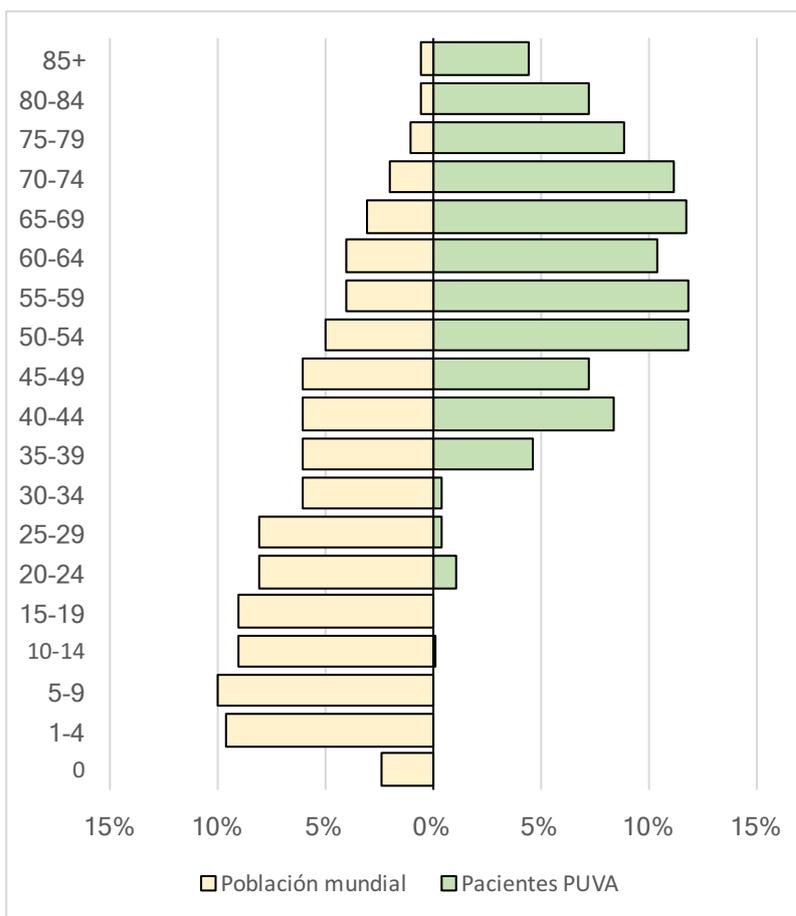
### V.2.3 Densidad de incidencia de neoplasias cutáneas en los pacientes tratados con PUVA

Teniendo en cuenta un sólo caso por tumor y tipo histológico la densidad de incidencia de CCNM en nuestra serie fue de 554,4 casos /100.000 pacientes tratados-año. (IC 95% 345,3 - 763,5) (tabla V.15). La densidad de incidencia de CBC fue de 352,3 casos /100.000 pacientes tratados-año. (IC 95% 184,8 - 519,8 casos /100.000 pacientes tratados-año). La densidad de incidencia de CEC fue de 229 casos /100.000 pacientes tratados-año (IC 95% 93,7 - 364,3 casos /100.000 pacientes tratados-año). La densidad de incidencia de MM fue de 40,7 casos/100.000 pacientes (IC 95% -15,7 - 97,13 casos /100.000 pacientes tratados-año).

#### V.2.4 Densidad de incidencia estandarizada de neoplasias cutáneas en los pacientes tratados con PUVA

El perfil demográfico de la población estudiada al final del periodo de seguimiento se muestra en la figura V.26.

Tras realizar una estandarización directa ajustada a la edad de la población mundial, la densidad de incidencia ajustada de CCNM fue de 183,9 casos /100.000 pacientes tratados-año (IC 95% (114,6 - 253,2 casos/100.000 pacientes tratados - año) (tabla V.15). La densidad de incidencia ajustada de CBC fue de 111,2 casos /100.000 pacientes tratados-año (IC 95% 58 - 164,4 casos / 100.000 pacientes tratados-año). La densidad de incidencia ajustada de CEC fue de 77,7 casos /100.000 pacientes tratados-año (IC 95% 31,6 - 123,8 casos / 100.000 pacientes tratados-año). La densidad de incidencia ajustada de MM fue de 18,4 casos /100.000 pacientes tratados-año (IC 95% 7,4 - 44,2 casos / 100.000 pacientes tratados-año).



**Figura V.26** Perfil demográfico de la población tratada con PUVA al final del periodo de seguimiento. Comparación con la población mundial.

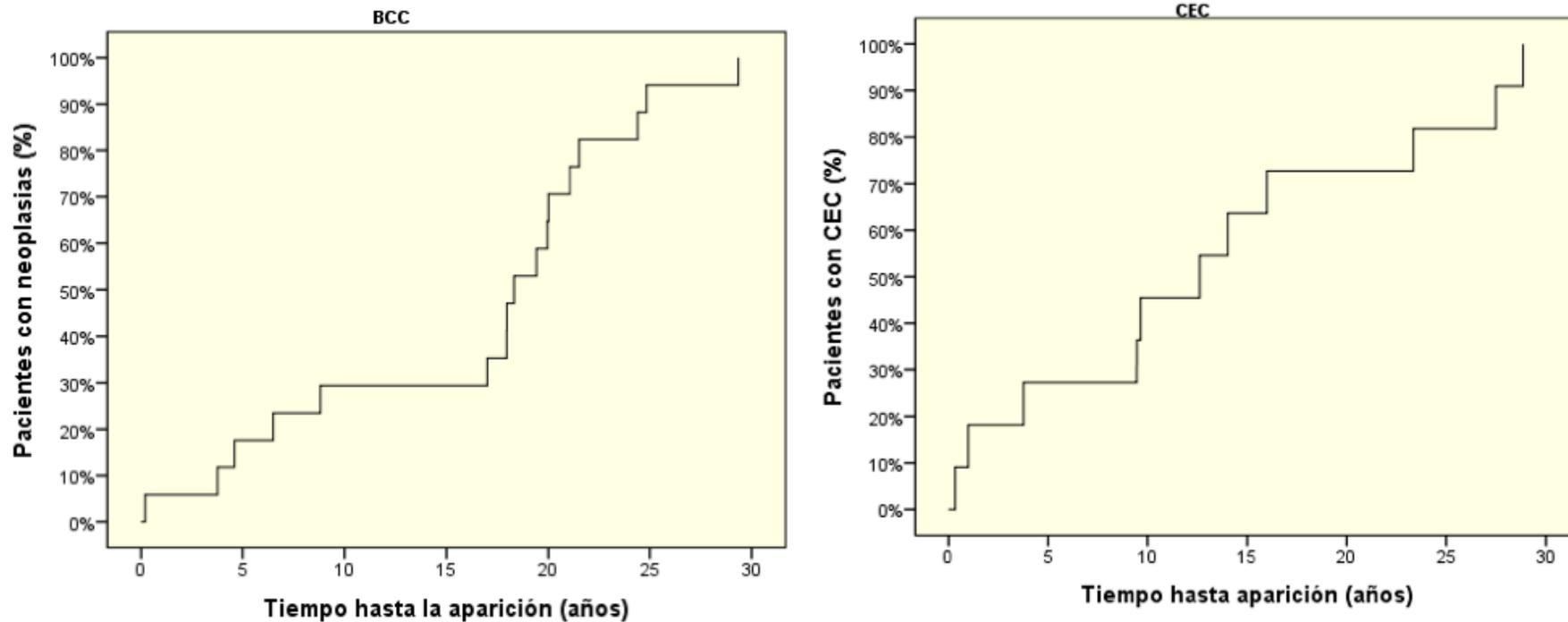
	<b>DI bruta (casos/100.000 habitantes) (IC 95%)</b>	<b>DI ajustada (casos/100.000 habitantes) (IC 95%)</b>
<b>CCNM</b>	554,4 (345,3 - 763,5)	183,9 (114,6 - 253,2)
<b>CBC</b>	352,3 (184,8 - 519,8)	111,2 (58 - 164,4)
<b>CEC</b>	229 (93,7 - 364,3)	77,7 (31,6 - 123,8)
<b>MM</b>	40,7 (-15,7 - 97,13)	18,4 (-7,4 - 44,2)

**Tabla V.15** Incidencia de neoplasias e incidencia estandarizada de neoplasias durante el periodo de seguimiento en los pacientes tratados con PUVA. CBC: carcinoma basocelular. CEC: carcinoma epidermoide. MM: melanoma maligno. DI: densidad de incidencia.

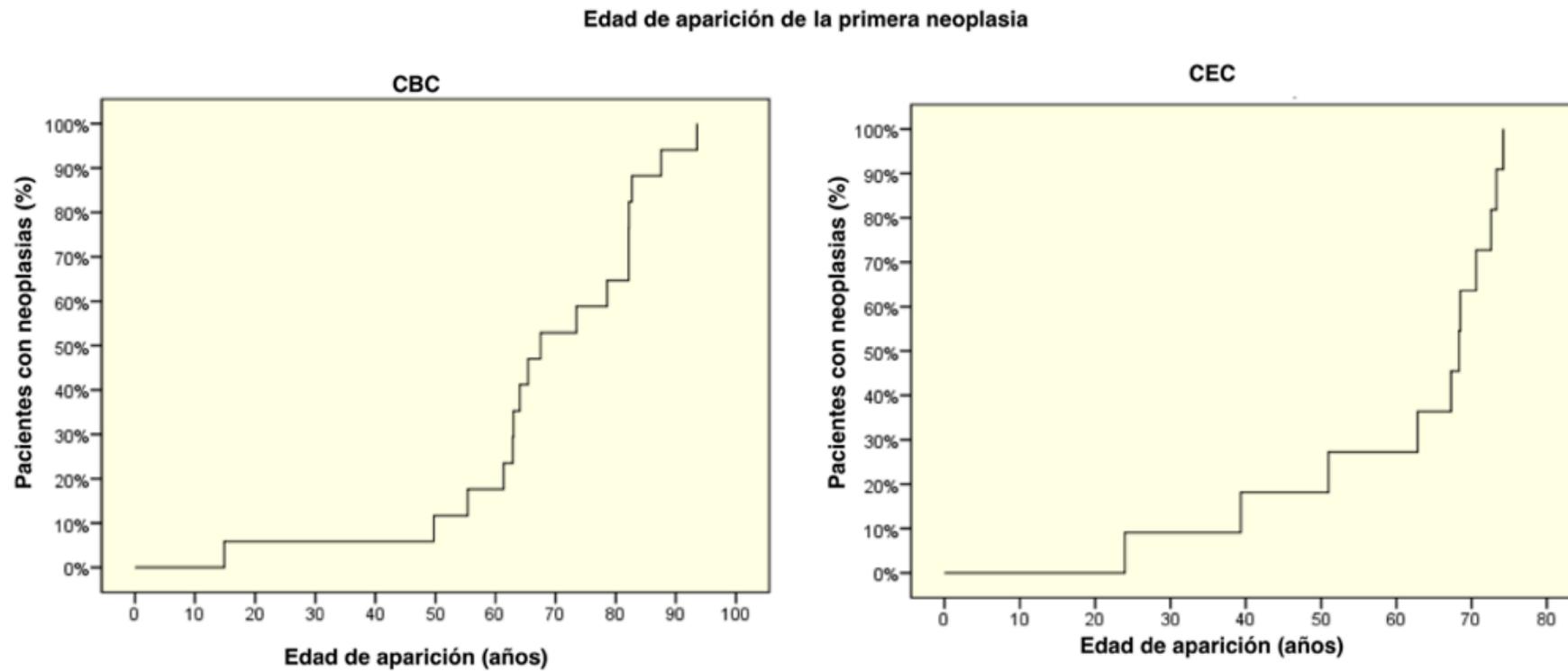
### V.2.5 Tiempo hasta el diagnóstico de las neoplasias cutáneas y edad al diagnóstico

El tiempo hasta la aparición de las lesiones se representa en la figura V.27. La mediana de tiempo hasta la aparición de la primera lesión fue de 18 años para el CCNM en general, de 18,3 años para CBC y de 12,6 años para CEC.

La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la primera neoplasia se ha representado en la figura V.28. La mediana de edad de aparición de la primera neoplasia fue de 67,5 años para el CCNM en general, de 67,5 años para CBC y de 68,4 años para CEC.



**Figura V.27** Tiempo hasta la aparición de las neoplasias cutáneas en los pacientes tratados con PUVA. Se ha representado el tiempo libre de lesiones para cada tipo de tumor (CBC y CEC). CBC: carcinoma basocelular. CEC: carcinoma epidermoide.



**Figura V.28** Edad de aparición de las neoplasias cutáneas en los pacientes tratados con PUVA. Se ha representado el tiempo libre de lesiones para cada tipo de tumor (CBC y CEC). CBC: carcinoma basocelular. CEC: carcinoma epidermoide.



### V.3 Resultados estudio retrospectivo UVB-BE

#### V.3.1 Características de la población estudiada

Se analizaron los datos de 474 pacientes tratados con UVB-BE entre 2004 y 2015 en los que se contara con un periodo de seguimiento superior a un año. 193 eran hombres (40,7%) y 281 mujeres (59,3%). Las dermatosis tratadas se muestran en la tabla V.17. La edad de los pacientes en el momento del tratamiento con fototerapia fue de  $42 \pm 20,7$  años con un rango entre 4,7 y 94 años. El fototipo más frecuente fue el III (255 pacientes; 53,8%), seguido por el II (138 pacientes; 29,1%), el IV (60 pacientes; 12,7%), el I (16 pacientes 3,4%), el V (4 pacientes, 0,8%) y el VI (1 paciente, 0,2%) (tabla V.16).

La dosis media acumulada de radiación UVB-BE al final del seguimiento fue de  $36,6 \pm 39,4$  J/cm<sup>2</sup>.

El tiempo medio de seguimiento fue de  $5,8 \pm 3$  años con un rango entre 1,1 y 14,5 años. El tiempo acumulado de seguimiento fue de 2.750 pacientes-año. La edad media al final del periodo de seguimiento fue de  $47,5 \pm 20,6$  años, con un rango entre 6,7 y 98 años.

	n (%)
<b>I</b>	16 (3,4%)
<b>II</b>	38 (29,1%)
<b>III</b>	255 (53,8%)
<b>IV</b>	60 (12,7%)
<b>V</b>	4 (0,8%)
<b>VI</b>	1 (0,2%)

**Tabla V.16** Fototipo de los pacientes tratados con UVB-BE durante el periodo de estudio

	n (%)
<b>Psoriasis</b>	215 (45,3%)
<b>Vitiligo</b>	73 (15,4%)
<b>Dermatitis atópica</b>	46 (9,7%)
<b>Prurigo</b>	34 (7,2%)
<b>Psoriasis en gotas</b>	13 (6,5%)
<b>Micosis fungoide</b>	29 (6,1%)
<b>Pitiriasis liquenoide</b>	15 (3,2%)
<b>Granuloma anular</b>	8 (1,7%)
<b>ELP</b>	4 (0,8%)
<b>Urticaria solar</b>	4 (0,8%)
<b>Prurito hepático</b>	3 (0,6%)
<b>Prurito urémico</b>	3 (0,6%)
<b>Líquen plano</b>	2 (0,4%)
<b>Psoriasis palmoplantar</b>	2 (0,4%)
<b>Dermografismo sintomático</b>	1 (0,2%)
<b>Dermatitis herpetiforme</b>	1 (0,2%)
<b>Morfea</b>	1 (0,2%)
<b>Protoporfiria eritropoyética</b>	1 (0,2%)
<b>Pustulosis subcórnea</b>	1 (0,2%)

**Tabla V.17** Diagnóstico de los pacientes tratados con UVB-BE durante el periodo de estudio

### V.3.2 Neoplasias detectadas

Durante el periodo de seguimiento se diagnosticaron 10 neoplasias en 9 pacientes (tabla V.18) equivaliendo esto a una prevalencia de neoplasias en la muestra estudiada del 1,9% al final del periodo estudiado. Las neoplasias detectadas fueron CBC en 6 casos y CEC en 4 casos. Teniendo en cuenta un solo caso por tipo histológico, la prevalencia de CBC fue del 1,3% y la prevalencia de CEC fue del 0,6%.

Teniendo en cuenta todas las lesiones diagnosticadas, la prevalencia de CCNM fue del 2,1%. La prevalencia de CBC fue del 1,3% y la prevalencia de CEC fue del 0,8%.

La edad media de los pacientes que desarrollaron neoplasias fue de 65,9 años frente a la de los pacientes que no desarrollaron neoplasias, que fue de 41,5 años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

Paciente	Sexo	Fototipo	Dermatosis	Edad inicio UVB-BE	Tipo (cantidad)	Localización	Edad en el momento de la aparición (años)	Tiempo hasta primera neoplasia	Dosis acumulada (J/cm <sup>2</sup> )
1	H	II	MF	75	SCC (2)	Mentón Labio inferior	80	3,8	12,4
2	H	II	Prurito hepático	70	SCC (1)	Cuero cabelludo	71	0,7	47,7
3	H	III	Dermatitis atópica	70	SCC (1)	Dorso mano	72	1,6	33,8
4	M	II	MF	49	BCC (1)	Hombro	51	1,7	22,1
5	M	IV	Psoriasis	46	BCC (1)	Submamario	49	3,0	136,7
6	H	II	Psoriasis	72	BCC (1)	Brazo izq.	75	3,0	3,5
7	M	III	MF	61	BCC (1)	Frontal	68	5,7	37,2
8	M	II	Psoriasis	78	BCC (1)	Sien dcha.	79	0,5	45,8
9	M	II	Psoriasis	67	BCC (1)	Infraorbitario der.	68	0,3	5,1

**Tabla V.18** Características de los pacientes que desarrollaron neoplasias tras el tratamiento con PUVA. CBC: carcinoma basocelular. CEC: carcinoma epidermoide. H: Hombre. M: Mujer. MF: micosis fungoide.

El sexo de los pacientes que desarrollaron neoplasias fue masculino en el 55,6% de los casos, frente a los pacientes que no desarrollaron neoplasias, en los que fue el 40,4%. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

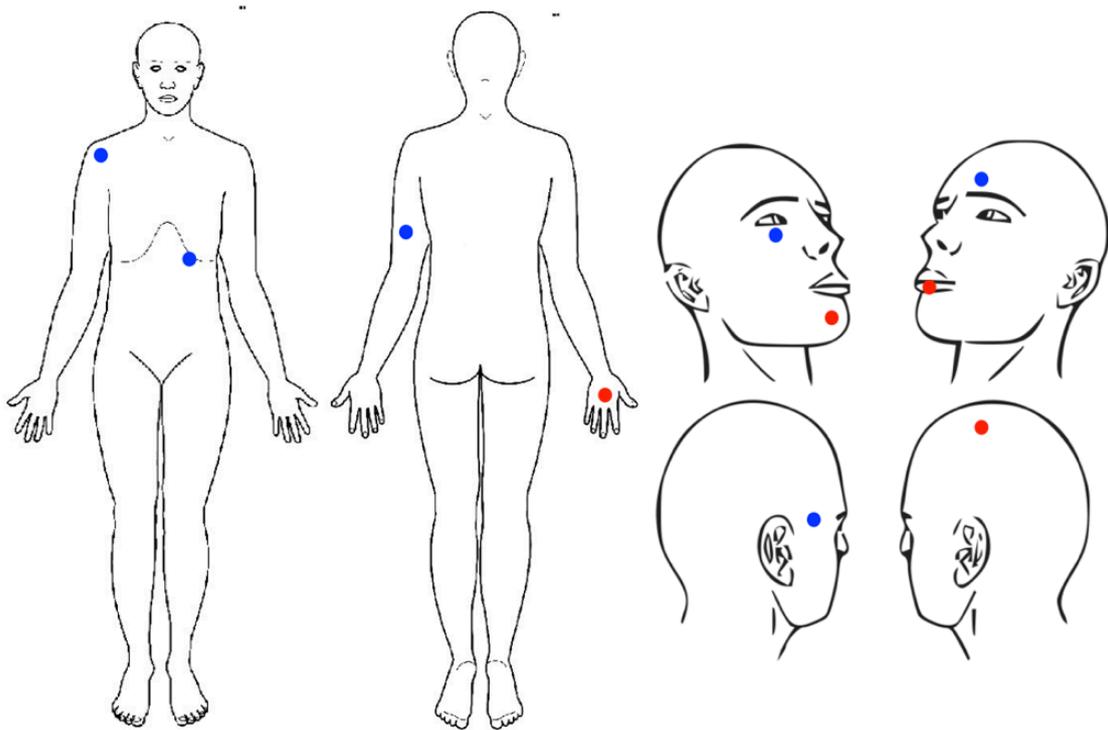
El fototipo de los pacientes que desarrollaron neoplasias correspondió al II en 6 pacientes (66,6%), al III en 2 pacientes (22,2%) y al IV en 1 paciente (11,1%). Las diferencias con los pacientes que no desarrollaron neoplasias no fueron estadísticamente significativas.

La dosis media de UVB-BE de los pacientes que desarrollaron neoplasias fue de  $38,2 \pm 40,4$  J/cm<sup>2</sup> y la de los pacientes que no presentaron neoplasias fue de  $36,6 \pm 39,4$  J/cm<sup>2</sup> (tabla V.19). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,91$ ).

	<b>Pacientes tratados con UVB-BE que no desarrollaron neoplasias</b>	<b>Pacientes tratados con UVB-BE que desarrollaron neoplasias</b>	<b>p_valor</b>
<b>Edad de inicio de la fototerapia</b>	41,5	65,9	<0,001
<b>Sexo (varones)</b>	40,40%	55,60%	0,496
<b>Fototipo cutáneo:</b>	- I: 3,4% - II: 28,4% - III: 54,4% - IV: 12,7% - V: 0,9% - VI: 0,2%	- II: 66,7% - III: 22,2% - IV: 11,1%	0,255
<b>Dosis acumulada media UVB-BE (J/cm<sup>2</sup>)</b>	36,6 J/cm <sup>2</sup>	38,2 J/cm <sup>2</sup>	0,900

**Tabla V.19** Comparación de los pacientes tratados con UVB-BE que desarrollaron neoplasias y los que no desarrollaron neoplasias.

Las lesiones se localizaron en la cabeza en 6 casos (60%, 3 CEC y 3 CBC), en la extremidad superior en 3 casos (30%, 2 CBC y 1 CEC) y en el tronco en un caso (10%, 1 CBC) (figura V.29).



**Figura V.29** Localización de las neoplasias cutáneas (CBC, en azul; CEC, en rojo) en los pacientes tratados con UVB-BE. CBC: carcinoma basocelular. CEC: carcinoma epidermoide.

### V.3.3 Densidad de incidencia de neoplasias cutáneas en pacientes tratados con

#### UVB-BE

Teniendo en cuenta un sólo caso por tumor y tipo histológico la densidad de incidencia de CCNM en pacientes tratados con UVB-BE fue de 327,3/100.000 pacientes tratados - año (IC 95% 113,5 - 541,1) (tabla V.20). La densidad de incidencia de CBC fue de 218,2/100.000 pacientes tratados - año (IC 95% 43,6 - 392,8). La densidad de incidencia de CEC fue de 109,1/100.000 pacientes tratados - año (IC 95% -14,3 - 232,5).

### V.3.4 Densidad de incidencia estandarizada de neoplasias cutáneas en pacientes

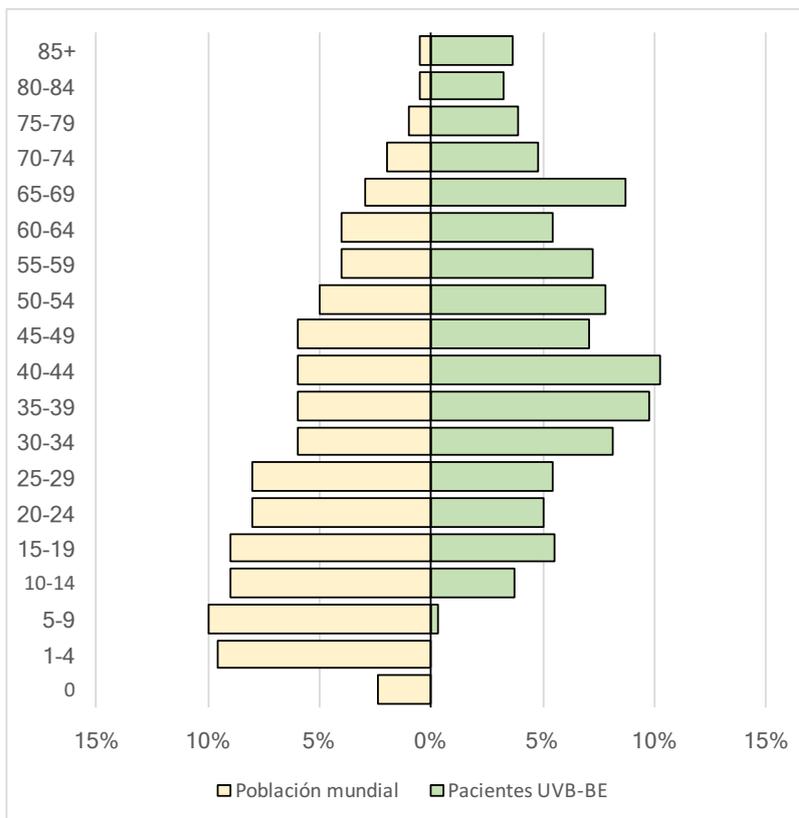
#### tratados con UVB-BE

El perfil demográfico de la población tratada con UVB-BE durante el periodo de estudio se muestra en la figura V.30.

Tras realizar una estandarización directa ajustada a la edad de la población mundial, la densidad de incidencia ajustada de CCNM fue de 108,3 casos / 100.000 pacientes tratados - año (IC 95% 37,5 - 179,1 casos / 100.000 pacientes tratados - año) (tabla V.20). La densidad de incidencia ajustada de CBC fue de 83,7 casos / 100.000 pacientes tratados - año (IC 95% 16,5 - 150,9 casos / 100.000 pacientes tratados - año) y la densidad de incidencia ajustada de CEC fue de 24,6 casos / 100.000 pacientes tratados - año (IC 95% -3,8 - 53 casos / 100.000 pacientes tratados - año).

	DI bruta (casos/100.000 habitantes) (IC 95%)	DI ajustada (casos/100.000 habitantes) (IC 95%)
<b>CCNM</b>	327,3 (113,5 - 541,1)	108,3 (37,5 - 179,1)
<b>CBC</b>	218,2 (43,6 - 392,8)	83,7 (16,5 - 150,9)
<b>CEC</b>	109,1 (-14,3 - 232,5)	24,6 (-3,8 - 53)

**Tabla V.20** Incidencia de neoplasias durante el periodo de seguimiento en los pacientes tratados con UVB-BE.

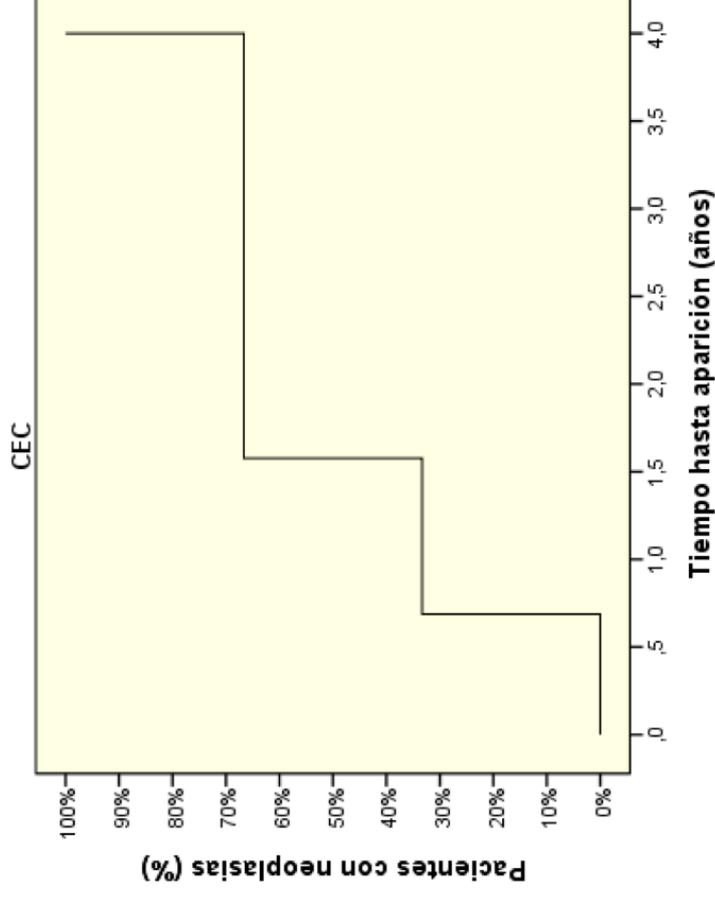
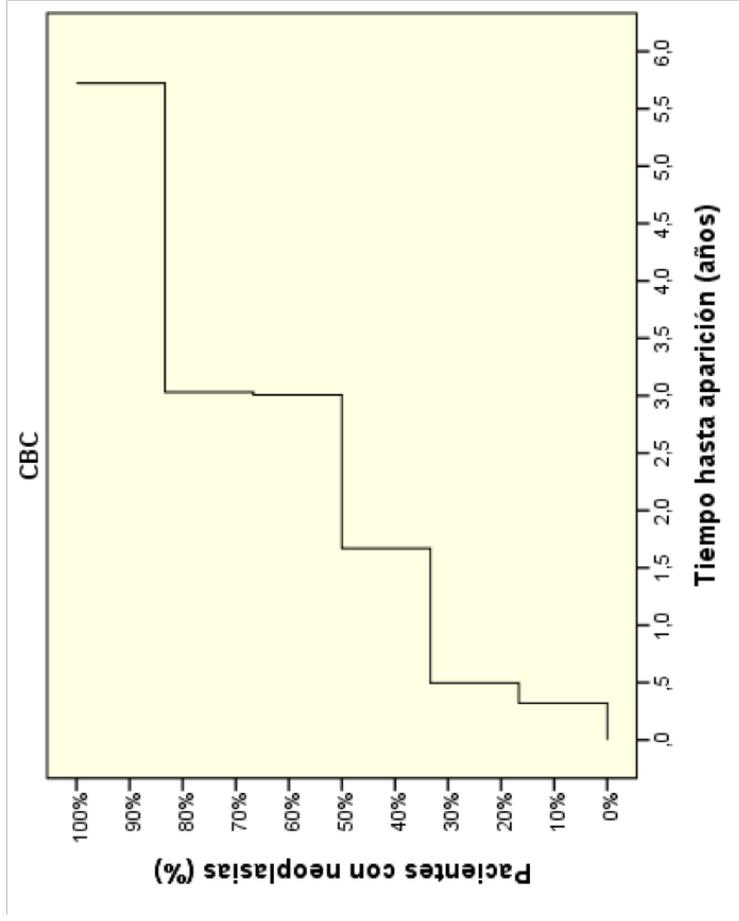


**Figura V.30** Perfil demográfico de la población tratada con UVB-BE al final del periodo de seguimiento. Comparación con la población mundial.

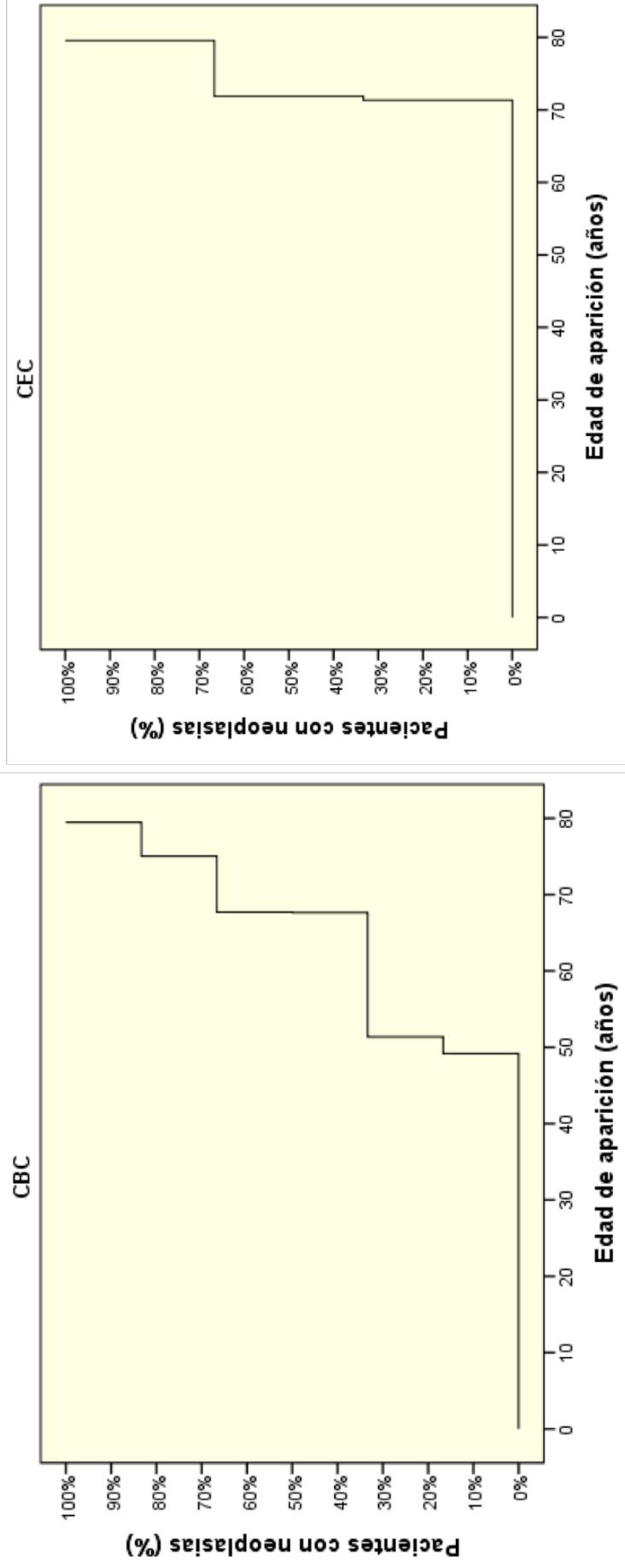
### V.3.5 Tiempo hasta el diagnóstico de las neoplasias cutáneas y edad al diagnóstico.

El tiempo hasta el diagnóstico de la primera lesión cutánea por tipo histológico se representa en la figura V.31. La mediana de tiempo hasta la aparición de la primera lesión fue de 1,7 años para el CCNM en general, de 1,7 años para CBC y de 1,6 años para CEC.

La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la primera neoplasia se ha representado en la figura V.32. La mediana de edad de aparición de la primera neoplasia fue de 71,3 años para el CCNM en general, de 67,6 años para CBC y de 71,9 años para CEC.



**Figura V.31** Tiempo hasta la aparición de las neoplasias cutáneas en los pacientes tratados con UVB-BE. Se ha representado el tiempo libre de lesiones para cada tipo de tumor (CBC y CEC). CBC: carcinoma basocelular. CEC: carcinoma epidermoide.



**Figura V.32** Edad de aparición de las neoplasias cutáneas en los pacientes tratados con UVB-BE. Se ha representado el tiempo libre de lesiones para cada tipo de tumor (CBC y CEC). CBC: carcinoma basocelular. CEC: carcinoma epidermoide.



# VI. DISCUSIÓN



## VI.1 Estudio prospectivo

### VI.1.1 Características epidemiológicas de la población atendida.

El volumen de actividad anual de la Unidad de Fotobiología y Fototerapia ha sido de 145 tratamientos, con una media de 218 sesiones mensuales y 20 pacientes tratados semanalmente. Este volumen de actividad supone un 9,5% de toda la actividad asistencial médica del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Valencia y un tratamiento de fototerapia por cada 2.456 habitantes adscritos al Departamento de Salud Valencia – Hospital General.

El volumen asistencial es ligeramente superior al estudiado por *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup> en el Departamento de Salud Alicante – Hospital General con un rango de tratamientos anuales entre 82 y 122. Sin embargo, al ser un área de salud más reducida, con una población sanitaria registrada de 268.024 habitantes, el número de tratamientos por habitante es casi idéntico al de nuestro trabajo, con un tratamiento por cada 2.680 pacientes. La gran similitud en la proporción de habitantes tratados con fototerapia sugiere que se trata de una técnica sólidamente implantada, con indicaciones precisas y que se emplea de forma objetiva en pacientes con unas características muy bien determinadas.

La edad media y desviación estándar de los pacientes tratados con fototerapia es también similar a la del trabajo de *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup> (48,8 frente a 44,9 años). De igual manera, la proporción de mujeres y varones es también similar, con un ligero predominio de las mujeres ( frente a 1,7:1 frente a 1,2:1).

Los fototipos más frecuentes fueron el III (48,9%) y el II (30,1%). Esta distribución de fototipos se ha comprobado en otros trabajos en la población española. *Pérez-Ferriols, A. et al. (2014)*<sup>20</sup> estudian 232 voluntarios sanos encontrando una distribución de fototipos predominantemente II y III. Este hallazgo contrasta con los textos clásicos que clasifican a la población mediterránea típicamente en fototipos III y IV<sup>18</sup>.

El 77,2% de los tratamientos pautados fue UVB-BE. Este dato concuerda con las guías clínicas, que posicionan esta modalidad de tratamiento como primera línea de tratamiento, relegando el PUVA-o a indicaciones especiales o a los casos en los que el tratamiento UVB-BE no ha sido eficaz<sup>53, 54, 76</sup>. La distribución de tratamientos UVB-BE, PUVA-pp y PUVA-o es equiparable a la descrita por *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup> aunque en su entorno el PUVA oral y el PUVA palmoplantar (tópico u oral) tienen un papel algo más predominante que en nuestro medio (15,9% de los pacientes tratados con PUVA-o en Alicante frente a 11,1% en nuestro medio y 15,9% de los pacientes tratados con PUVA-pp frente a 11,7%). Del mismo modo, el papel predominante del UVB-BE frente al resto de modalidades se ha descrito en otros trabajos tanto nacionales como internacionales<sup>55, 56</sup>.

### VI.1.2 Dermatosis tratadas mediante fototerapia

En total se han tratado con fototerapia 13 dermatosis distintas durante el periodo de estudio. Todas las dermatosis tratadas poseen algún grado de recomendación por expertos o existen comunicaciones previas de uso en la literatura como las revisiones realizadas por *Ling, TC. et al. (2016)* e *Ibbotson, SH. et al. (2004)*<sup>53, 54</sup>.

La principal dermatosis tratada con fototerapia fue la psoriasis en placas (37,9%). Este resultado es acorde a la literatura, ya que la psoriasis es la enfermedad más frecuente, con una respuesta a la fototerapia mejor documentada y con una mayor evidencia y experiencia de uso de la fototerapia<sup>53, 54</sup>.

En comparación con el periodo 1982 – 1996 estudiado por *Grau-Salvat, C. (2003)*<sup>129</sup>, la PUVAterapia oral ha experimentado en la actualidad un considerable descenso en el número de tratamientos (16 tratamientos anuales en 2015-16 frente a 77 tratamientos anuales durante el periodo 1982-96).

También han disminuido el número de dermatosis tratadas con PUVA-o (de 40 enfermedades tratadas en 1982-1996 a 5 enfermedades tratadas en la actualidad). Sin embargo, la actividad de la Unidad de Fotobiología y Fototerapia de nuestro centro se ha incrementado desde el periodo 1982-1996 hasta 2016 en casi el doble. Consideramos que la fototerapia puede ser un tratamiento con evidencia científica y una mayor comodidad de uso de uso a la que poseía en el pasado.

### VI.1.3 Adherencia terapéutica y efectos secundarios.

#### VI.1.3.1 Adherencia terapéutica

La adherencia al tratamiento en nuestro trabajo ha sido del 72,4%. Esta tasa es inferior a la descrita por *Cuesta-Montero, L. (2014)* (81,8%)<sup>173</sup> y a otras tasas de adherencia comunicadas en la literatura (habitualmente entre el 80 y el 100%)<sup>80, 105</sup>. Posiblemente las tasas de cumplimiento inferiores en nuestro trabajo se deban a dos motivos:

- A diferencia de los ensayos clínicos descritos en la literatura, los pacientes en la práctica real estaban vinculados de forma menos estricta al tratamiento, por lo que éste es más sensible a las pérdidas por ineficacia o incomparecencia.
- Al tratarse nuestro departamento de un área de referencia que además cubre una extensa región geográfica, algunos pacientes pueden tener dificultades para acudir de manera regular a las sesiones de tratamiento y se complica la conciliación laboral.

Es muy relevante que la principal causa de discontinuación del tratamiento fue la incomparecencia del paciente por motivos laborales o desconocidos (60%). Esta causa de fallo del tratamiento ha sido descrita también por *Dawe, RS. et al. (2005)*, que describieron una incomparecencia por razones laborales del 9,6%<sup>183</sup>. *Cuesta-Montero, L. (2014)* también encontró unos resultados similares, con una finalización del tratamiento por decisión propia en el 58,5% de los pacientes que no cumplieron el esquema terapéutico completo<sup>173</sup>.

### VI.1.3.2 Efectos secundarios

Hemos observado efectos secundarios en un 18,6% de los tratamientos realizados. Esta tasa es similar a la descrita en la literatura por *Martin, JA. et al. (2007)*<sup>42</sup>. En las revisiones realizadas por *Ling, TC. et al. (2016)* e *Ibbotson, SH. et al. (2004)* la tasa de efectos secundarios es muy variable en función del estudio, oscilando entre el 0,8% y el 94%<sup>53, 54</sup>. Esta gran variabilidad es debida a la diferente definición de efectos secundarios, ya que en algunos trabajos no se ha considerado el eritema leve como un efecto secundario<sup>42</sup> mientras que en otros trabajos sí que se contabilizó<sup>80</sup>.

La tasa de efectos secundarios moderados fue del 4,8% siendo casi todos ellos eritema moderado que obligó a disminuir la dosis de radiación o a suspender el tratamiento. Ninguno de los efectos secundarios moderados dejó secuelas ni obligó a la hospitalización del paciente. No se presentó ningún secundario catalogado como grave. Esta tasa de efectos secundarios moderados es similar a la descrita en la literatura por *Ling, TC. et al. (2016)* e *Ibbotson, SH. et al (2004)* y supone un incidencia relativamente baja de efectos secundarios importantes<sup>53, 54</sup>.

Los efectos secundarios fueron la causa de suspensión del tratamiento en 3 casos (2,1%). Este motivo fue el menos frecuente de suspensión del tratamiento (después de la incomparecencia, la ineficacia o los procesos intercurrentes). Esta tasa es similar a la encontrada por *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup>, en el que los efectos secundarios obligaron a suspender el tratamiento pautado en el 3,5% de los casos.

#### VI.1.4 Eficacia del tratamiento con fototerapia

El tratamiento con fototerapia consiguió una respuesta completa o casi completa de las lesiones en el 47,6% de los pacientes tratados. Esto supone que aproximadamente la mitad de los pacientes alcanzaron una respuesta significativa a la fototerapia. El análisis por protocolo aumentó la tasa de éxito terapéutico al 63,8%. La tasa global de eficacia es algo superior a la encontrada por *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup>, con una tasa de respuesta buena en el 41,7% de los casos en el análisis por intención de tratar y un 49,8% en el análisis por protocolo.

Se retiró el tratamiento por falta de eficacia o empeoramiento en 7 casos (4,8%). Esta tasa es similar a la descrita por *Tzaneva, S. et al. (2001)*, con una tasa de abandono por ineficacia del 4,7% y por *Der Petrossian, M. et al. (2000)*, con una tasa de abandono del 8,3%<sup>50, 130</sup>. *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup> describió que la dermatitis atópica fue el factor más ligado a la suspensión por fracaso terapéutico en los pacientes. En nuestro estudio el diagnóstico más frecuentemente asociado a la retirada por fracaso terapéutico ha sido también la dermatitis atópica (29%).

### VI.1.5 Eficacia y seguridad según la modalidad de fototerapia empleada.

#### VI.1.5.1 UVB-BE

Los tratamientos con UVB-BE supusieron la mayor parte del volumen de pacientes tratados con fototerapia (77,2%) y la mayor parte de las dermatosis se trataron con esta modalidad (12 de 13 dermatosis).

Las características del tratamiento administrado (número de sesiones, duración del tratamiento, dosis media acumulada) se encontraron dentro de las recomendaciones del Grupo Español de Fotobiología<sup>41</sup> y fueron similares a las de los trabajos publicados por *Huyhn, NT. et al. (2002)* y por *Park SH. et al. (1996)*<sup>55, 57</sup>.

La adherencia terapéutica de los pacientes tratados con UVB-BE fue similar a la del resto de las otras modalidades empleadas. Este resultado se observa también en el estudio de *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup>, en el que la frecuencia de suspensión del tratamiento fue similar en los pacientes tratados con UVB-BE y otras modalidades de tratamiento.

La adherencia terapéutica en nuestro trabajo (73,2%) ha sido similar a la descrita en los trabajos de *Schiener, R. et al. (2007)* (76%), *Dawe, RS. et al. (2005)* (68%) e inferior a la encontrada por *Sapam, R. et al. (2012)* (96,4%)<sup>174, 181, 183</sup>.

La tasa de efectos secundarios de la fototerapia UVB-BE encontrada en nuestro trabajo es relativamente baja, con efectos secundarios leves en el 11,6% de los pacientes y efectos secundarios moderados en el 1,8% de los pacientes. Esta

tasa de efectos secundarios se encuentra dentro del rango descrito en la literatura por diferentes autores (tabla VI.1)<sup>42, 80, 173, 174, 181-183</sup>.

La tasa de efectos secundarios leves es muy variable en la literatura (entre el 0,6% y el 32%) sobre todo a expensas del eritema leve. Sin embargo, la tasa de efectos secundarios moderados es relativamente constante<sup>42, 80, 173, 174, 181-183</sup>.

*Martin, JA. et al.* (2007) encontraron quemaduras graves con ampollas en el 0,05% de los tratamientos realizados<sup>42</sup>. *Schiener, R. et al.* (2007) encontraron efectos secundarios que obligaron a la retirada del tratamiento en el 1,5% de los pacientes<sup>181</sup>. *Chen, X. et al.* (2013) reunieron 3 estudios experimentales obteniendo una tasa de efectos secundarios moderados del 5%<sup>182</sup>. *Cuesta-Montero, L.* (2014) describió una tasa de efectos secundarios del 16,1% de todos los tratamientos realizados con UVB-BE, de los cuales fueron graves el 2,1%<sup>173</sup>.

La tasa de efectos secundarios fue significativamente inferior en los pacientes tratados con UVB-BE frente a las otras modalidades de tratamiento (PUVA oral y PUVA tópico palmoplantar). Este fenómeno también ha sido observado por *Cuesta-Montero, L.* (2014) (RR de efecto secundario asociado al tratamiento con UVB-BE de 0,6)<sup>173</sup> y por *Chen, X. et al.* (2013) (RR de EA asociado a UVB-BE frente a PUVA de 0,7)<sup>182</sup>.

Estudio	Tamaño muestra	Efectos secundarios (total)	Efectos secundarios moderados-graves*	Adherencia terapéutica
<b>Nuestro trabajo</b>	112	14,30%	1,80%	73,20%
<i>Martin, JA. et al. (2007)</i> <sup>42</sup>	5974	0,60%	0,05%	–
<i>Cuesta-Montero, L. (2014)</i> <sup>173</sup>	435	16,10%	2,10%	81,80%
<i>Schiener, R. et al. (2007)</i> <sup>181</sup>	256	12,30%	1,50%	76,00%
<i>Chen, X. et al. (2013)</i> <sup>182</sup>	247	–	5,00%	–
<i>Dawe, RS. et al. (2005)</i> <sup>183</sup>	60	0,00%	0,00%	68,00%
<i>Green, C. et al. (1988)</i> <sup>10</sup>	52	10,00%	0,00%	–
<i>Salem, SA. et al. 2010</i> <sup>80</sup>	34	32,00%	0,00%	100,00%
<i>Sapam, R. et al. (2012)</i> <sup>174</sup>	28	7,10%	0,00%	96,40%
<i>Khullar, G. et al. (2015)</i> <sup>110</sup>	27	8,00%	0,00%	92,60%

**Tabla VI.1** Efectos secundarios de la fototerapia UVB-BE.

\* Definidos como efectos secundarios CTCAE II o superior o EAs que obligan a modificar o suspender el tratamiento con fototerapia.

La proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa o casi completa con UVB-BE (47,2%) no fue significativamente diferente a la del resto de modalidades. Estos datos concuerdan con las revisiones realizadas por *Ling, TC. et al. (2016)* e *Ibbotson, SH. et al. (2004)* en las que se observó que la fototerapia con UVB-BE poseía una eficacia no inferior a la del PUVA<sup>53, 54</sup>.

#### IV.1.5.2 PUVA TOPICO PALMOPLANTAR

El PUVA tópico palmoplantar ha sido la segunda modalidad más empleada en nuestro estudio suponiendo un 11,7% de todos los tratamientos. La dermatosis más frecuentemente tratada ha sido la psoriasis palmoplantar (82,3%). Otras enfermedades tratadas han sido eczema de manos y vitíligo. Estas dos concuerdan por las descritas en los trabajos de *Taylor, CR y Baron, ED. (1999)* y *Carrascosa, JM. et al. (2013)*, con un predominio de la psoriasis palmoplantar seguida por el eccema de manos<sup>97, 177</sup>.

La frecuencia de tratamiento con PUVA tópico palmoplantar ha sido superior a la descrita por *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup> que fue del 2,7% de todos los tratamientos realizados.

La tasa de efectos secundarios asociados al tratamiento con PUVA-pp ha sido similar a la encontrada en la literatura (tabla VI.2). Con la excepción de *Martin, JA. et al. (2007)*, la mayoría de trabajos prospectivos estudiando el tratamiento con PUVA-pp han arrojado una tasa de efectos secundarios de uno de cada 3-5 pacientes tratados<sup>42</sup>. Esta tasa es muy superior a la comunicada para otras modalidades de fototerapia, de manera análoga a los hallazgos de nuestro estudio.

Posiblemente la mayor tasa de efectos secundarios se deba a una combinación de las peculiaridades de la región palmoplantar y a las características idiosincrásicas del PUVA tópico, con una absorción más errática e impredecible del psoraleno que la del PUVA oral.

La menor adherencia terapéutica encontrada en los pacientes tratados con PUVA-pp en nuestro trabajo (64,7%) posiblemente esté en relación con el mayor número de pacientes que presentó efectos secundarios. Aunque sólo se suspendió el tratamiento debido a efectos secundarios en el 11,8% cabe la posibilidad de que la tasa de abandono por efectos secundarios fuera superior, y la incomparecencia del paciente se deba a molestias secundarias al tratamiento o ineficacia del mismo.

Estudio	Tamaño muestra	Efectos secundarios (total)	Efectos secundarios moderados-graves*	Adherencia terapéutica
<b>Nuestro trabajo</b>	17	41,20%	23,50%	64,70%
<b>Martin, JA. et al. (2007).</b> <sup>42</sup>	836	0,80%	0,00%	–
<b>Taylor, CR. y Baron, ED. (1999)</b> <sup>177</sup>	80	32,50%	7,50%	70,00%
<b>Schempp, CM. et al. (1997)</b> <sup>178</sup>	28	0,00%	0,00%	–
<b>Khandpur, S. y Sharma, VK. (2011)</b> <sup>179</sup>	25	22,00%	0,00%	–
<b>Cuesta-Montero, L. (2014)</b> <sup>128</sup>	18	27,70%	11,10%	77,80%
<b>Sezer, E. y Etikan, I. (2007)</b> <sup>180**</sup>	12	33,00%	0,00%	80,00%

**Tabla VI.2** Efectos secundarios de la fototerapia PUVA-pp.

\* Definidos como efectos secundarios CTCAE II o superior o EAs que obligan a modificar o suspender el tratamiento con fototerapia \*\* Ensayo realizado con PUVASOL (exposición a luz solar tras la aplicación del psoraleno)

#### IV.1.5.3 PUVA ORAL

El PUVA oral supuso un 11% de todos los tratamientos realizados en nuestro trabajo. Esto supone un considerable descenso en comparación con el periodo 1.982 – 1986 en el que la fototerapia PUVA fue la modalidad predominante en nuestro medio (tabla VI.3).

Si comparamos los pacientes tratados con psoriasis en nuestro trabajo con los pacientes tratados en nuestro servicio entre 1982-1996 observamos que en nuestra serie los pacientes tenían una edad media inferior y recibieron un menor número de sesiones con una dosis total acumulada de UVA muy inferior. Estas características del tratamiento administrado concuerdan con las encontradas por *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup> en su trabajo. Este hallazgo posiblemente sea debido a dos razones:

- Actualmente se han realizado menos tratamientos de pacientes con psoriasis con la modalidad PUVA y la mayoría de los pacientes reciben tratamiento con UVB-BE, que es de primera elección<sup>54</sup>. Esto hace que los pacientes tratados con PUVA sean una minoría y que inicien el tratamiento a edades más avanzadas, cuando no han respondido a UVB-BE u otras formas de tratamiento.
- Existen más alternativas terapéuticas para los pacientes que presentan una respuesta insuficiente a la fototerapia. Esto se ha traducido en que se prolongan menos los tratamientos, se realizan menos intentos terapéuticos y se administran dosis más conservadoras. Los pacientes que no respondieron a estas dosis se consideraron candidatos para tratamiento sistémico clásico o biológico<sup>59</sup>.

	<i>Grau-Salvat, C.</i> (1982-1996) <sup>189</sup>	<i>Cuesta-Montero, L.</i> (2014) (2005-2011) <sup>93</sup>	Nuestro trabajo (2015-2016)
Edad media (años)	40,44	–	53
Dosis UVA total (J/cm <sup>2</sup> )	748	124,8	287,6
Número de sesiones totales	59,1	24,3	28,5

**Tabla VI.3** Características de los pacientes tratados con PUVA-o en nuestra área.

La adherencia terapéutica de los pacientes tratados con PUVA-o fue similar a la del resto de modalidades, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

La tasa global de efectos secundarios secundarios a PUVA-o son similares a las comunicadas en la literatura (tabla VI.4). Esta tasa fue significativamente superior a la de los pacientes tratados con UVB-BE. Sin embargo, en comparación con otros estudios más antiguos, en nuestra serie se ha encontrado una prevalencia menor de efectos secundarios. Este hallazgo posiblemente se deba al fenómeno descrito anteriormente, con una disminución de la agresividad del tratamiento en la práctica clínica actual. Este uso de menores dosis máximas sería el responsable de una tasa de efectos secundarios inferior a la descrita por *Wolff, K.* (1990)<sup>176</sup> o por *Sapam, R et al* (2012)<sup>174</sup>.

Estudio	Tamaño muestra	Efectos secundarios (total)	Efectos secundarios moderados-graves*	Adherencia terapéutica
<b>Nuestro trabajo</b>	16	31,30%	6,30%	75,00%
<b>Wolff, K. (1990)</b> <sup>176</sup>	3175	72,00%	11,70%	–
<b>Melski, JW et al. (1977)</b> <sup>175</sup>	1308	30,60%	–	–
<b>Martin, JA. et al. (2007)</b> <sup>42</sup>	299	1,30%	0,30%	–
<b>Cuesta-Montero, L. (2014)</b> <sup>173</sup>	103	31,10%	7,80%	79,60%
<b>Sapam, R. et al. (2012)</b> <sup>174</sup>	28	60,70%	11,80%	92,90%
<b>Salem, SA et al. (2010)</b> <sup>80</sup>	18	49,50%	–	100

**Tabla VI.4** Efectos secundarios de la fototerapia PUVA-o.

\* Definidos como efectos secundarios CTCAE II o superior o EAs que obligan a modificar o suspender el tratamiento con fototerapia

El único efecto secundario que obligó a modificar la pauta de fototerapia en los pacientes tratados con PUVA-o fue de tipo idiosincrásico (intolerancia digestiva que impidió continuar el tratamiento con psoraleno oral) y de carácter leve.

## VI.1.6 Eficacia y seguridad según las dermatosis tratadas

### VI.1.6.1 Psoriasis en placas

La psoriasis ha supuesto la enfermedad más frecuentemente tratada con fototerapia en nuestro trabajo (37,9%). En la mayoría de los casos la modalidad empleada fue UVB-BE (78,2%).

La edad media de los pacientes con psoriasis fue de 53,6 años. Esta edad es discretamente superior a la encontrada por *Sivanesan, SP. et al (2009)*<sup>75</sup> con 45 años o *Inzinger, M. et al. (2014)*<sup>77</sup> con 48,5 años de media.

La mayoría de pacientes no había recibido ningún tratamiento sistémico previamente a la fototerapia o había recibido tan sólo un tratamiento. Esto posiciona a la fototerapia en nuestro centro como un tratamiento de primera elección, escogiéndose antes que el tratamiento sistémico clásico en la mayoría de ocasiones. Sin embargo, una minoría de pacientes habían recibido tratamiento con múltiples fármacos sistémicos clásicos o incluso fármacos biológicos. En estos pacientes la fototerapia se posicionó como tratamiento de tercera línea tras el fracaso de otros tratamientos sistémicos previos.

Hallamos comorbilidades metabólicas en el 51,9% de los pacientes, siendo la más frecuente la dislipemia (hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia). Las diferentes comorbilidades y su orden de frecuencia son similares a las de otros estudios de pacientes con psoriasis<sup>71, 72, 74</sup>.

Sin embargo, la tasa de comorbilidades es muy variable en función del estudio. *Lee, S. et al.* (2018) encontraron una tasa de dislipemia del 18,3% y de hipertensión arterial del 13,8% en pacientes con psoriasis moderada mientras que *Shah, K. et al.* (2017) hallaron una prevalencia de dislipemia del 45,6% y de hipertensión del 42,2%<sup>73, 74</sup>. Las diferentes tasas pueden explicarse por diferentes en las poblaciones de estudio (tiempo de evolución de la psoriasis, gravedad o tratamientos previos realizados) tal y como sugieren *Dauden, E. et al.* (2012)<sup>71</sup>.

El *PASI* basal de los pacientes con psoriasis tratados con fototerapia fue de 7,3. Este valor es inferior al encontrado por *Inzinger, M. et al* (2014)<sup>77</sup>, con un *PASI* basal medio de 15.0 en los pacientes tratados con PUVA y *Sivanesan, SP. et al* (2009)<sup>75</sup> que describen pacientes con un *PASI* basal medio de 15,3.

Las características clínicas de los pacientes nos sugirió que el perfil más frecuente de nuestros pacientes es un adulto joven, con psoriasis leve-moderada de corto tiempo de evolución, con índices *PASI* bajos, frecuencia moderada de comorbilidades y escasos antecedentes terapéuticos.

#### VI.1.6.1.1 Eficacia y seguridad del tratamiento de la psoriasis con UVB-BE

Los pacientes con psoriasis tratados con UVB-BE se trataron durante un periodo medio de 3 meses con 2-3 sesiones semanales. La mediana de sesiones de UVB-BE necesarias hasta alcanzar la respuesta fue de 24 sesiones. Este valor concuerda con el rango descrito por *Archier, E et al. (2012)*<sup>76</sup> para UVB-BE (entre 20 y 35 sesiones).

El 67,5% de los pacientes con psoriasis tratados con UVB-BE alcanzó el *PASI-75* y el 50% de los pacientes alcanzó el *PASI-90*. Estos resultados son algo inferiores a los descritos en la literatura, con un porcentaje de aclaramiento completo o casi completo que oscila entre el 43% descrito por *Jacobe, H. et al. (2008)* y el 96,5% descrito por *Markham, T. et al. (2003)*<sup>84, 248</sup> y una eficacia global estimada del 71,9% en el metaanálisis realizado por *Archier, E. et al. (2012)*<sup>76</sup>. Al realizar el análisis por protocolo, el porcentaje ascendió al 77,1% de los pacientes que alcanzaron el *PASI-75* y el 57,1% de los pacientes que alcanzaron el *PASI-90*. Estos resultados son más acordes a la eficacia del UVB-BE descrita en la literatura en pacientes con psoriasis<sup>76</sup>.

La eficacia de UVB-BE encontrada en nuestro trabajo (67,5%) es superior a la descrita para otros tratamientos de la psoriasis como apremilast (28,8%)<sup>64</sup>, metotrexate (35,5%)<sup>67</sup>, y etanercept (47%)<sup>69</sup>. Si se comparan las tasas de eficacia del análisis por protocolo (*PASI-75* 77,1%) la eficacia de UVB-BE es similar a la de adalimumab (80%)<sup>67</sup>, infliximab (76%)<sup>70</sup> y ciclosporina (71%)<sup>68</sup>.

No obstante, estas comparaciones indirectas de diferentes trabajos deben ser interpretadas con cautela, puesto que se basan en poblaciones diferentes y que podrían no ser comparables.

<b>Autor</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Tamaño muestra</b>	<b>PASI-75</b>	<b>PASI-90</b>
<b>Nuestro trabajo</b>	UVB-BE	43	AIT: 67,5% APP: 77,1%	AIT: 50% APP: 57,1%
<b>Nuestro trabajo</b>	PUVA	12	AIT: 42,9% APP: 60%	AIT: 28,6 APP: 40%
<i>Archier, E et al. (2012).<sup>*76</sup></i>	UVB-BE	– *	70,00%	–
<i>Archier, E et al. (2012).<sup>*76</sup></i>	PUVA	– *	80,00%	–
<i>Paul, C. et al. (2015)<sup>64</sup></i>	Apremilast	274	28,80%	8,80%
<i>Saurat, JH. et al. (2008)<sup>67</sup></i>	Metotrexato	110	36,00%	14,00%
<i>Heydendael, V. et al. (2003)<sup>68</sup></i>	Ciclosporina	42	71,00%	33,00%
<i>Tyring, S. et al. (2006)<sup>69</sup></i>	Etanercept	311	47,00%	21,00%
<i>Saurat, JH. et al. (2008)<sup>67</sup></i>	Adalimumab	108	80,00%	52,00%
<i>Menter, A. et al. (2007)<sup>70</sup></i>	Infliximab	314	76,00%	45,00%
<i>Papp, KA. et al. (2008)<sup>249</sup></i>	Ustekinumab	409	66,70%	42,30%
<i>Langley, RG. et al. (2014)<sup>62</sup></i>	Secukinumab	327	81,60%	59,20%
<i>Griffiths, CEM. et al. (2015)<sup>250</sup></i>	Ixekizumab	351	84,20%	65,30%

**Tabla VI.5** Eficacia comparativa de la fototerapia con otras formas de tratamiento de la psoriasis en placas. APP: Análisis por protocolo. AIT: análisis por intención de tratar.

\* Revisión de 29 ensayos clínicos aleatorizados de eficacia de UVB-BE y PUVA

#### IV.1.6.1.2 Eficacia y seguridad del tratamiento de la psoriasis con PUVA-o

En nuestro trabajo sólo se trató con PUVA-o a una minoría de pacientes con psoriasis en placas (21,8%). La edad de los pacientes y la distribución por sexos fue similar a la de los pacientes tratados con UVB-BE.

Las características del tratamiento (número de sesiones, duración del tratamiento y dosis máxima acumulada) fueron similares a las descritas en la literatura<sup>53, 129, 173</sup>. No obstante, los pacientes tratados con PUVA-o recibieron una dosis de UVA inferior a la empleada en el pasado tanto en nuestro centro como en otros trabajos<sup>76, 129</sup>.

La eficacia del PUVA-o fue inferior a la de UVB-BE en nuestro trabajo (tabla VI.5) si bien estas diferencias no han sido estadísticamente significativas. Este hallazgo contrasta con la literatura, en la que PUVA-o parece ser tan eficaz<sup>82, 84, 182</sup> o incluso más<sup>76, 83, 86</sup> que UVB-BE en el tratamiento de la psoriasis. Las posibles explicaciones a la peor respuesta a PUVA-o observada en nuestro trabajo pudieron ser:

- El tamaño de la muestra de nuestros pacientes tratados con PUVA-o es muy bajo. Por esta razón las tasas de respuesta pueden experimentar una gran variabilidad. El cálculo de la potencia estadística para el test estadístico realizado en este contraste de hipótesis arroja una potencia del 7%. Este resultado indica que es posible que realmente las diferencias observadas sean fruto del azar y debidas al escaso número de pacientes tratados

- Los pacientes tratados con PUVA-o en nuestro trabajo eran una minoría de los pacientes con psoriasis tratados con fototerapia. El 60% de estos pacientes habían recibido tratamiento previo con PUVA-o o UVB-BE en el pasado con mala respuesta. Por esta razón en el grupo tratado con PUVA-o se podrían haber seleccionado pacientes con formas de psoriasis más resistentes y que presentan peores tasas de respuesta a la fototerapia. Esta hipótesis puede ser apoyada por el hecho de que el *PASI* basal de los pacientes tratados con PUVA-o fue significativamente superior al de los pacientes tratados con UVB-BE.
- La fototerapia PUVA-o empleada en nuestro centro actualmente es de perfil menos agresivo, con tratamientos más cortos y dosis más bajas de UVA<sup>129</sup> Por esta razón la eficacia podría ser inferior a la descrita en el pasado para la PUVAterapia. Esta hipótesis se vería corroborada por el trabajo de *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup>, en el que también observan una eficacia de PUVA-o inferior a la del UVB-BE asociado a una modalidad de tratamiento con PUVA-o más conservadora.

### VI.1.6.2 Vitíligo

El vitíligo supuso el 12,4% de todos los tratamientos realizados y fue la segunda indicación más frecuente de tratamiento con fototerapia después de la psoriasis en placas. Este volumen de tratamientos fue superior al de otros estudios<sup>55, 91, 140, 173</sup> en los que el vitíligo no supone un porcentaje tan alto de tratamientos.

La edad media de los pacientes fue inferior a la del resto de indicaciones. Este fenómeno se debe a que el vitíligo es una enfermedad que aparece con frecuencia en adultos jóvenes<sup>118</sup>. La distribución de hombres y mujeres fue similar a la del resto de indicaciones.

Los fototipos de los pacientes tratados fueron más oscuros que en el resto de indicaciones. La mayor prevalencia de fototipos altos ha sido observada también por otros autores<sup>111, 113, 114</sup>. Esto, más que tratarse de un factor de riesgo de vitíligo, posiblemente esté causado por el hecho de que los efectos cosméticos del vitíligo son más notables en pacientes con fototipos oscuros y por lo tanto son tratados con más frecuencia que los pacientes con fototipos claros sin afectación cosmética por el vitíligo.

La modalidad más empleada fue el UVB-BE. La dosis de UVB-BE por ciclo de tratamiento y la dosis total acumulada de UVB-BE fueron similares a las del resto de indicaciones. Sin embargo, la duración del tratamiento y el número de sesiones fueron mucho más prolongados que para el resto de dermatosis tratadas, por lo que los tratamientos fueron largos y con aumentos de dosis más progresivos.

Esta aproximación es la recomendada en las guías clínicas<sup>107, 117, 120</sup> ya que la tolerancia a la luz UV está disminuida en las zonas de piel acrómicas. Otra razón para los tratamientos prolongados es que los efectos beneficiosos de la fototerapia en el vitíligo pueden aparecer de forma tardía, obligando a tratamientos más largos que en otras indicaciones<sup>118</sup>.

La adherencia terapéutica fue más baja que en otras indicaciones (60% frente a 72,4%). La única causa de no finalizar el tratamiento fue la incomparecencia del paciente, que fue justificada (incompatibilidad laboral) en un tercio de los casos.

El tratamiento con UVB-BE consiguió una respuesta completa o casi completa en el 18,8% de los casos y una respuesta parcial en el 31,3%. Al realizar en análisis por protocolo la eficacia aumentó considerablemente (30% y 50% respectivamente). Estos resultados son muy similares a los obtenidos por *Min-Bae, J. et al. (2017)*<sup>119</sup>. con tasas de respuesta completa del 19% y parcial en el 75% de los casos. En nuestro medio, *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup> describió una tasa de respuesta parcial en el 60% de los pacientes tratados con UVB-BE. En otros estudios la tasa de respuesta osciló entre el 12,5% y el 75%<sup>108, 115</sup>

En ningún paciente de nuestro trabajo se llegaron a alcanzar las 72 sesiones de UVB-BE que según algunos autores supuso el punto de verificación de la eficacia en respondedores lentos por lo que se ha supuesto que si se prolongara el número de sesiones podría observarse un aumento de la tasa de respuesta<sup>120</sup>.

### VI.1.6.3 Psoriasis palmoplantar

La psoriasis palmoplantar supuso el 10,3% de todos los tratamientos realizados y la principal indicación de la modalidad PUVA-pp.

La edad media de inicio de la fototerapia fue discretamente superior a la de otras indicaciones y similar a la de la psoriasis en placas. Este hecho es concordante con estudios epidemiológicos que observaron un pico de psoriasis palmoplantar en la sexta y séptima década de vida<sup>96</sup>. El porcentaje de pacientes mujeres fue superior al de otras indicaciones de fototerapia. Este fenómeno se ha observado en otros trabajos, con un predominio claramente femenino de la psoriasis palmoplantar<sup>96, 97</sup>.

El número de sesiones fue similar al empleado por *Carrascosa, JM. et al (2013)*<sup>97</sup> La duración del tratamiento, número de sesiones y dosis total administrada fueron similares a las descritas por *Cuesta-Montero, L. (2014)* y por *Sezer, E. et al. (2007)*<sup>105, 173</sup>.

Se obtuvo una respuesta completa o casi completa en el 43,2% de los pacientes y una respuesta parcial en el 28,6% de los pacientes. Esta tasa es similar a la encontrada por *Carrascosa, JM. et al. (2013)* (60% de los pacientes alcanzó una respuesta aceptable)<sup>97</sup> o a la descrita por *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup> con buena respuesta en el 30,2% de los pacientes. La tasa de respuesta completa ha sido similar a la encontrada por *Sezer, E. et al. (2007)* con el 24% de resolución completa<sup>180</sup> y *Adisen, E. et al. (2009)* con una respuesta notable en el 46,7% de los pacientes<sup>106</sup>.

La tasa de efectos secundarios fue del 42,9% siendo la mitad de ellos moderados (eritema moderado). Esta tasa es superior a la descrita por Carrascosa, JM. et al. (2013) (25%)<sup>97</sup> y por Cuesta-Montero, L. (2014) (12,8%)<sup>173</sup> y ha supuesto la tasa más alta de efectos secundarios de todas las modalidades de fototerapia estudiadas.

#### VI.1.6.4 Dermatitis atópica

La dermatitis atópica supuso el 7,6% de todos los tratamientos realizados. La edad media de inicio de la fototerapia fue de 36 años. Este resultado es inferior a la edad de inicio para el resto de dermatosis y se debe a la mayor frecuencia de dermatitis atópica en niños y jóvenes<sup>122-124</sup>.

En todos los casos se realizó tratamiento con UVB-BE. Este hallazgo concuerda con la evidencia científica, puesto que existe un mayor número de trabajos estudiando la respuesta a UVB-BE<sup>133-135, 137</sup> que a PUVA tópico u oral<sup>130, 131</sup>.

La duración del tratamiento, número de sesiones y dosis total recibida han estado por debajo del percentil 25 de tratamientos realizados en nuestro trabajo, por lo que consideramos que en estos pacientes se le realizó esquemas de tratamiento más conservadores de lo habitual. Quizá, al tratarse de pacientes más jóvenes, se intentó limitar la dosis total recibida para minimizar el efecto fotocarcinogénico de la fototerapia, tal y como recomendaron en su revisión *Pérez-Ferriols, A. et al. (2015)* y *Song, E. et al. (2015)*<sup>128, 138</sup>.

El empleo de dosis inferiores y pautas más cortas se suma a una alta tasa de incomparecencia (54,5%) siendo la tasa de abandono más alta de todos los tratamientos realizados. La incomparecencia supuso solo el 33,3% de todos los abandonos, debiéndose el resto a ausencia de eficacia o enfermedades intercurrentes.

Esta falta de adherencia terapéutica (no relacionada con la incomparecencia del paciente) posiblemente esté relacionada con una menor eficacia de la fototerapia en los pacientes con dermatitis atópica, lo cual conduce al abandono del

tratamiento en un mayor número de casos. Otra posible explicación es que la menor edad de los pacientes condicione un mayor número de fracasos terapéuticos debido al empleo de pautas más conservadoras.

El tratamiento con UVB-BE consiguió una respuesta completa o casi completa en el 27,3% de los pacientes y parcial en el 36,4% de los casos. Esto supuso una eficacia considerablemente inferior a la descrita para otras indicaciones<sup>76</sup>.

A diferencia de la psoriasis, no existen escalas plenamente validadas para objetivar la gravedad de la dermatitis atópica. Esto hace que exista una gran heterogeneidad en los trabajos, con múltiples variables resultado (*EASI*, *SCORAD*, escala de *Costa*, escala de *Leicester*,...) <sup>128</sup> Por esta razón es muy difícil comparar los resultados de diferentes estudios.

*Cuesta-Montero, L.* (2014) encontró una respuesta buena en el 43,8% de 19 pacientes con dermatitis atópica tratados con UVB-BE y una respuesta parcial en el 25%<sup>173</sup>. Estos resultados son algo superiores a los encontrados en nuestro trabajo. No obstante, en esta categoría se incluyó el eczema de manos tratado con PUVA tópico palmoplantar, que en nuestro trabajo se ha considerado aparte. En su trabajo, también encontraron una eficacia inferior a la de otras indicaciones, aunque las diferencias no fueron significativas.

#### VI.1.6.5 Psoriasis en gotas

La psoriasis en gotas supuso el 6,9% de todos los tratamientos realizados. La edad de inicio del tratamiento con fototerapia fue inferior a la media, de manera similar al vitíligo o la dermatitis atópica. Este hallazgo es concordante con la literatura, siendo la psoriasis en gotas una forma clínica característica de pacientes jóvenes o niños<sup>92</sup>.

La frecuencia de varones afectados fue superior a la del resto de dermatosis, sin tratarse de un hallazgo repetido en otros trabajos<sup>173</sup> y por lo tanto para el que no disponemos de una explicación. Teóricamente se ha descrito que la psoriasis en gotas afecta de igual manera a hombres y mujeres<sup>92</sup>.

Las características del tratamiento (duración, número de sesiones y dosis máxima) fueron similares a las empleadas en el resto de dermatosis. La dosis total acumulada fue muy inferior (23,4 J/cm<sup>2</sup> versus 40,2). Este fenómeno posiblemente se deba a la menor edad de los pacientes, con un menor número de sesiones de fototerapia recibidas a lo largo del tiempo, así como al carácter agudo y episódico de la enfermedad, que condiciona un menor número de ciclos de fototerapia a lo largo del tiempo<sup>94</sup>.

La adherencia terapéutica fue alta (80%) y similar al del resto de dermatosis. No se encontró una tasa de efectos secundarios diferente a la del resto de indicaciones.

El tratamiento con UVB-BE consiguió una respuesta completa o casi completa en el 70% de los casos y parcial en el 10% de los casos. Esta tasa es superior a la encontrada para la psoriasis en placas, confirmando la particular sensibilidad de la psoriasis en gotas a la fototerapia, tal y como observaron *Vence, L. et al.* (2015) en su estudio<sup>92</sup>.

La tasa de respuesta es similar a la descrita por *Cuesta-Montero, L.* (2014), con una respuesta buena en el 73,7% de los casos y parcial en el 21,1% de los casos<sup>173</sup>. Igualmente, nuestros resultados son comparables a los de *Fernández-Guarino, M.* (2016) con una resolución casi completa de las lesiones (*PASI-90*) en el 77,6% de los pacientes<sup>95</sup>.

#### VI.1.6.6 Granuloma anular

El granuloma anular supuso el 6,2% de todos los tratamientos realizados. La edad media de inicio de la fototerapia fue superior a la encontrada en el resto de dermatosis. Esta edad tardía de inicio se explica porque aunque el granuloma anular clásico suele presentarse en pacientes jóvenes, las formas generalizadas son más características de pacientes con una edad más avanzada<sup>155</sup>.

Las características del tratamiento fueron similares a las del resto de indicaciones y similares a otros esquemas descritos en la literatura<sup>157-161</sup>. La adherencia terapéutica y los efectos secundarios fueron similares a los del resto de indicaciones.

Se obtuvo una respuesta casi completa en el 25% de los pacientes y parcial en el 50% de los pacientes. Esta tasa es inferior a la descrita por *Cunningham, L. et al.* (2016) con una tasa de respuesta completa o enfermedad residual inapreciable del 70%, aunque el bajo número de casos dificulta la extrapolación de los resultados<sup>162</sup>.

#### VI.1.6.7 Prurigo nodular

El prurigo nodular supuso el 5,5% de todos los tratamientos realizados. Todos los pacientes recibieron tratamiento con UVB-BE. La edad de los pacientes y la distribución por sexos fue similar a la del resto de indicaciones. La duración del tratamiento, número de sesiones y la dosis total empleada fueron similares a las empleadas en el resto de dermatosis.

La adherencia terapéutica fue similar a la del resto de indicaciones. La tasa de respuesta no fue muy alta, con sólo un 37,5% de los pacientes presentando una respuesta completa o casi completa. Nuestros resultados concuerdan con el resto de trabajos en los que la fototerapia se ha planteado como una herramienta útil en esta enfermedad, pudiendo conseguir respuestas aceptables en algunos pacientes, si bien no suelen presentar tasas muy altas de respuesta<sup>146, 148, 150, 151</sup>.

#### VI.1.6.8 Micosis fungoide

La micosis fungoide supuso el 3,4% de todos los tratamientos con fototerapia en nuestro estudio. La modalidad mayoritariamente empleada fue el UVB-BE. Todos los casos fueron estadios I localizados.

La edad media de los pacientes tratados (72,8 años) fue considerablemente superior a la del resto de pacientes tratados. Este hallazgo es debido posiblemente a las características clínicas de la enfermedad, que se suele manifestar en pacientes de edad avanzada.

La adherencia terapéutica fue similar al del resto de indicaciones. En los pacientes tratados con UVB-BE se emplearon dosis totales superiores y tratamientos más prolongados a los del resto de dermatosis. En el 75% de los pacientes tratados se consiguió una respuesta clínica favorable. Estos resultados son equiparables a los comunicados en otros trabajos en la literatura, que confirman la utilidad del UVB-BE en el tratamiento de la micosis fungoide en estadios precoces limitados a la piel<sup>142-145</sup>.

#### VI.1.6.9 Urticaria solar

La urticaria solar supuso el 3,4% de todos los tratamientos realizados. En todos los casos se empleó la modalidad UVB-BE mediante el abordaje “espectro UVB inhibitorio” buscando inhibir la respuesta anómala a luz visible y UVA<sup>168</sup>.

La edad media de inicio de la fototerapia fue inferior a la del resto de indicaciones, fenómeno observado también en los pacientes con vitiligo, dermatitis atópica y psoriasis en gotas. Este hallazgo es propio de dermatosis de comienzo en la infancia o al principio de la edad adulta<sup>164</sup>.

El número de sesiones, duración del tratamiento y dosis total recibida fueron similares a las empleadas en el resto de indicaciones. La adherencia terapéutica fue del 100%. El tratamiento fue exitoso en el 60% de los pacientes sin encontrar efectos secundarios en ninguno de los pacientes. Este hallazgo confirma la utilidad de la modalidad UVB-BE en los pacientes con urticaria solar, siendo un tratamiento cómodo y seguro que permite mejorar la tolerancia al sol en un porcentaje significativo de pacientes<sup>165, 168, 186</sup>.



## VI.2 Estudio retrospectivo PUVA

### VI.2.1 Características de la población estudiada.

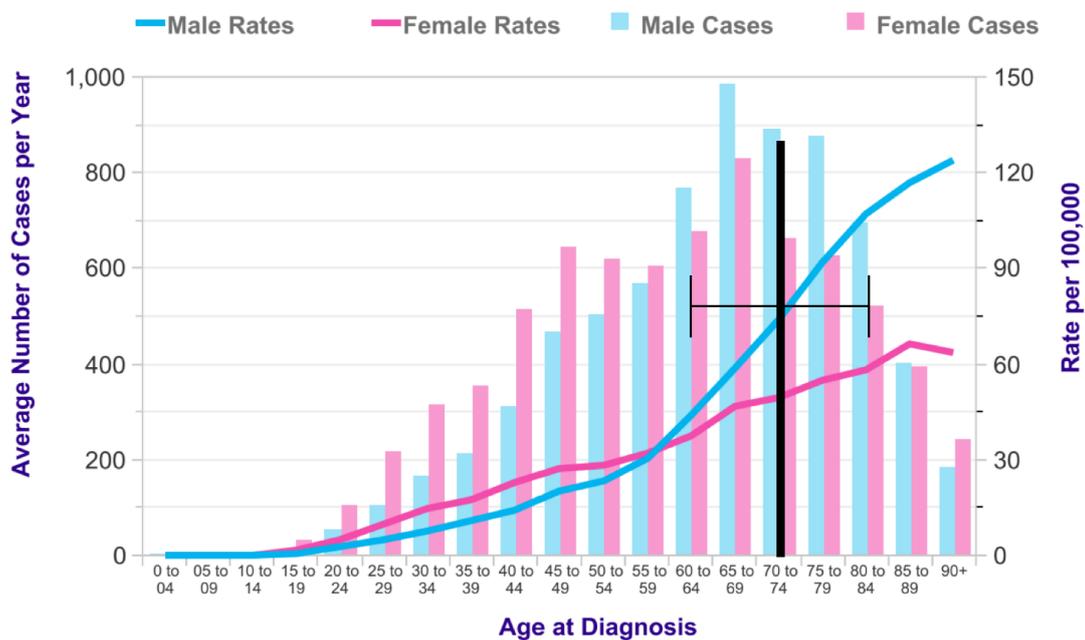
Nuestro trabajo, con 234 pacientes tratados y con un seguimiento medio de 21 años ha supuesto el tamaño de la muestra más alto y el periodo de seguimiento más prolongado de todos los estudios de fotocarcinogénesis en el área mediterránea<sup>129, 173, 198</sup>.

La edad media de inicio del tratamiento con fototerapia fue superior a 40 años, lo cual supuso una realización del tratamiento habitualmente en la edad adulta. Esta edad es similar a la encontrada por otros autores, como *Lindelöf, B. et al.* (1999), de 45,3 años o *Stern, RS. et al.* (2012), de 44 años y similar a la encontrada en el estudio prospectivo de nuestro trabajo<sup>197 193</sup>.

El periodo de seguimiento de los pacientes en nuestro trabajo es similar al de los grandes estudios<sup>193, 197</sup> si bien el tamaño de la muestra es más reducido. Por ejemplo, el tiempo acumulado en nuestro trabajo es bastante inferior al estudiado por *Stern, RS. et al.* (2012) ( 4.912 frente a 29.949 pacientes-año), si bien el tiempo medio de seguimiento es similar (21 años frente a 28 años)<sup>193</sup>.

La edad media al final del seguimiento (62,8 +- 15,5) se encuentra en la zona central de la pendiente ascendente de incidencia de CCNM en la población normal<sup>216</sup>, (figura VI.1) por lo que si bien no se han manifestado todas las potenciales neoplasias esperables en la población normal, ya lo han hecho la mitad, por lo que es esperable un cierto número de neoplasias no atribuibles al tratamiento con PUVA.

De esta manera, se puede detectar un potencial aumento en la incidencia de CCNM atribuible al PUVA tanto si este fenómeno ocurre de forma anticipada o en la edad habitual de aparición del CCNM. Esta edad es similar a la de los grandes estudios de *Stern, RS. et al. (2012)*<sup>193</sup> o *Lindelöf, B. et al. (1999)*<sup>197</sup> por lo que los resultados obtenidos son comparables con estos trabajos.



**Figura VI.1** Incidencia por edad de CCNM. Se ha señalado la mediana de edad al final del periodo de seguimiento y el rango intercuartílico.

La distribución de fototipos cutáneos, con un claro predominio de fototipos II y III se ajusta a la observada en otros trabajos en nuestro medio<sup>20</sup>, y es contraria a la tradición literaria que considera a la población mediterránea como mayoritariamente de fototipos III y IV<sup>15, 18</sup>.

La dosis total acumulada de UVA al final del periodo fue superior a 1.000 J/cm<sup>2</sup> en el 17,5% de los pacientes. Esta dosis representa un volumen notable de pacientes tratados con dosis altas de PUVA según las recomendaciones<sup>53</sup> y es similar al de otros trabajos publicados<sup>193, 198</sup>. En cuanto al número de sesiones, el 4,7% de los pacientes había recibido más de 200 sesiones. Esta proporción es inferior a la de otros estudios publicados, como *Maiorino, A. et al. (2016)*<sup>198</sup>, con una media de 297 sesiones y un 40% de los pacientes con más de 250 sesiones o *Stern, RS. et al. (2012)*<sup>193</sup>, con una media al final del periodo de 206 tratamientos.

### VI.2.2 Neoplasias detectadas durante el periodo de seguimiento.

La prevalencia de neoplasias cutáneas en pacientes tratados con PUVA al final del periodo de seguimiento en nuestro trabajo fue del 10,3%. La prevalencia en otros trabajos es muy variable. *Maiorino, A. et al. (2016)*<sup>198</sup> encuentran en su estudio una prevalencia del 21% de neoplasias cutáneas (CCNM y melanoma). *Stern, RS. et al. (2012)*<sup>193</sup> encuentran una prevalencia de CBC del 24% y una prevalencia de CEC del 25% tras un periodo de seguimiento de 30 años. Sin embargo, otros trabajos comunican una prevalencia de neoplasias muy inferior a la encontrada en nuestro trabajo. Por ejemplo, *Lindelöf, B. et al. (1999)*<sup>197</sup> comunican una prevalencia de CEC del 1,7% en 4.799 pacientes seguidos durante una media de 16 años.

A pesar de esta variabilidad, la prevalencia de neoplasias cutáneas en nuestro trabajo es concordante con la literatura, ya que se ha observado que, en general, la prevalencia de CCNM en Europa es inferior a la encontrada en los estudios americanos<sup>32</sup>. Esta menor prevalencia de CCNM encontrada en los estudios europeos se ha atribuido a una diferente distribución de fototipos cutáneos y al uso de diferentes pautas de fototerapia<sup>32, 193</sup>.

En todo caso, la tasa de prevalencia es un pobre indicador del riesgo carcinogénico, ya que depende intensamente del periodo de seguimiento y de las características demográficas de la población. Por este motivo, son mejores otros indicadores como la densidad de incidencia o el riesgo relativo estandarizado de cara a establecer el potencial efecto carcinogénico de la fototerapia PUVA.

En cuanto a la dosis de UVA recibida en nuestros pacientes, hemos hallado una relación positiva entre la dosis recibida y el riesgo de neoplasias. El 34% de los pacientes que recibió una dosis total acumulada superior a 1.000 J/cm<sup>2</sup> desarrolló una neoplasia cutánea, frente al 5,2% de los pacientes que recibieron una dosis acumulada inferior a 1.000 J/cm<sup>2</sup>. Estos hallazgos son concordantes con otros trabajos que sugieren que la dosis acumulada de UVA se relaciona directamente con el riesgo de neoplasias<sup>32</sup>:

*Lever, LR. et al.* (1994) comunicaron una prevalencia de CEC del 19% en los pacientes que habían recibido tratamiento con PUVA con dosis acumuladas superiores a 2.000 J/cm<sup>2</sup><sup>195</sup>. *Maiorino, A. et al.* (2016) encontraron una prevalencia del 47% en pacientes que han recibido más de 200 sesiones de fototerapia PUVA<sup>198</sup>. *Stern, RS. et al.* (2012) comunicaron que el riesgo de desarrollar un CEC era 6 veces superior en los pacientes que han recibido 350-450 sesiones de PUVA frente a los que habían recibido menos de 50<sup>193</sup>.

Algunos autores como *Stern, RS. et al.* (2012) han comunicado que al tener en cuenta todos los tumores y no sólo la primera neoplasia, el riesgo de dosis altas de PUVA es aún superior<sup>193</sup>. En nuestro trabajo, al tener en cuenta el número total de tumores, la prevalencia de tumores asociados a dosis >1.000 J/cm<sup>2</sup> aumentó del 58,3% al 60,4%, tratándose de una diferencia no significativa.

La prevalencia de neoplasias cutáneas descrita en nuestro trabajo ha sido más del doble de la descrita por *Grau-Salvat, C.* (2003)<sup>129</sup> en la misma muestra (4,4%) tras aumentar el periodo de seguimiento en 10 años. Esto sugiere que algunas neoplasias aparecen de forma tardía y que estudios a corto plazo son insuficientes para estudiar el efecto carcinogénico de la PUVAterapia<sup>193</sup>.

La localización de las lesiones fue similar a la encontrada en la población general<sup>226</sup>. En el caso del CEC, las lesiones se localizaron exclusivamente en áreas fotoexpuestas y en zonas accesibles a la radiación PUVA. Sin embargo, algunos casos de CBC aparecieron en zonas que son difícilmente alcanzadas con la fototerapia (retroauricular, canto interno, ...) por lo que el papel causal del PUVA en estas neoplasias es más dudoso.

Característicamente, la localización de las lesiones de CEC en las piernas en nuestro trabajo ha sido más frecuente de la habitual en la población general<sup>226</sup>. Este fenómeno ha sido encontrado también por *Stern, RS. et al. (2012)*<sup>193</sup> siendo los miembros inferiores la localización más frecuentemente afecta en su trabajo.

En total se encontraron dos casos de melanoma maligno durante el periodo de estudio. En ambos casos se trató de melanomas localmente superficiales, con espesores de Breslow pequeños y que aparecieron en las localizaciones típicas y a la edad habitual de presentación de esta neoplasia.

Aunque el bajo número de casos de MM impide comparaciones fiables de prevalencia o incidencia, es significativo que tras un periodo de estudio tan prolongado sólo se hayan encontrado dos casos. Esto, sumado al hecho de que en la cohorte expuesta a UVB-BE no se encontró ningún caso de MM sugiere que la fototerapia PUVA podría no elevar de forma clara el riesgo de melanoma.

Esta hipótesis se ve apoyada por los estudios europeos llevados a cabo por *Bruynzeel, I. et al (1991)*, *Lindelöf, B. et al. (1999)* y *Hannuksela-Svahn, A. et al. (2000)* en los que no se pudo demostrar un aumento de la incidencia de melanoma en comparación con la población general.

	Área de estudio	Tiempo medio de seguimiento (tiempo mínimo)	Tamaño muestra	Prevalencia de neoplasias	Riesgo carcinogénico estandarizado (IC 95%)
<b>Nuestro trabajo (2018)</b>	España (Valencia)	21 años (mínimo 2,3 años)	234 pacientes.	CCNM: 10,3% CBC: 7,3% CEC 4,7%	CCNM: 3,3 CBC: 2,5 CEC: 6,9
<i>Maiorino, A. et al. (2016)</i> <sup>198</sup>	Italia (Roma)	5 años	92 pacientes	4,80%	–
<i>Stern, RS. et al. (2012)</i> <sup>193</sup>	EEUU (multicéntrico)	28 años	1.380 pacientes	CEC: 25% CBC: 24%	CBC: 5 CEC: 30
<i>Grau-Salvat, C. (2003)</i> <sup>129</sup>	España (Valencia)	11 años (mínimo 2 años)	296 pacientes.	CCNM: 4,4%	CCNM: 3,8
<i>Lindelöf, B. et al. (1999)</i> <sup>197</sup>	Suecia	16 años	4.799 pacientes	1,4% (CEC)	CEC (hombres): 5,6 CEC (mujeres): 3,6
<i>Stern, RS. y Laird, N. (1994)</i> <sup>189</sup>	EEUU (multicéntrico)	13,2	1.380 pacientes	CBC: 9,4% CEC: 10,4%	CBC: 2,5 (2,1 – 3) CEC: 11,9 (10,1 - 14)
<i>Lever, LR. y Farr, PM. (1994)</i> <sup>195</sup>	Gran Bretaña	15 años (mínimo 6)	1.014 pacientes	CEC: 19%	–
<i>Bruynzeel, I. et al. (1991)</i> <sup>196</sup>	Holanda (Leiden)	12,8 años	260 pacientes	CBC: 3,8% CEC: 1,5%	CBC: 5 (3-9) CEC: 12 (3 – 28)
<i>Hönigsman, H. et al. (1980)</i> <sup>199</sup>	Suiza	5 años	246 pacientes	–	CCNM: 0

**Tabla VI.6** Riesgo carcinogénico de la fototerapia PUVA. CCNM: Cáncer cutáneo no melanoma. CBC: carcinoma basocelular. CEC: carcinoma epidermoide.

### VI.2.3 Densidad de incidencia de neoplasias cutáneas en los pacientes tratados con PUVA

La densidad de incidencia de CCNM, CBC y CEC en los pacientes tratados con PUVA se ha podido determinar con éxito, incluyendo sus intervalos de confianza al 95%. Este dato es clave para analizar cualquier resultado o de cara a posteriores estudios, puesto que es el indicador que se va a comparar con otros datos poblacionales para determinar el riesgo de fotocarcinogénesis asociado al PUVA.

Nuestro estudio no ha sido capaz de determinar una incidencia fiable de melanoma en la población tratada con PUVA. La dificultad radica en la infrecuencia de esta neoplasia, lo cual hace que se requiera un alto número de pacientes para demostrar un efecto clínicamente relevante<sup>53, 203</sup>.

La incidencia de melanoma en la población española es de 5,3 casos/100.000 habitantes según la *Agencia Española Contra el Cáncer* y para detectar un aumento del riesgo de melanoma del doble del estimado en la población normal con un error alfa aceptable del 5% y una potencia estadística del 80% se requeriría un tamaño de muestra de 7.026 pacientes seguidos durante al menos 10 años<sup>247</sup>. Por este motivo se requerirían investigaciones con tamaños de muestra superiores para poder obtener resultados concluyentes para este tipo de cáncer cutáneo.

La tasa bruta de densidad de incidencia ha sido la mitad de la encontrada por Stern, RS. et al. (2012)<sup>193</sup> en su muestra (352 casos de CBC /100.000 pacientes tratados frente a 1.101 casos/100.000 pacientes tratados y 229 casos de CEC/100.000 pacientes tratados frente a 1.172 casos/100.000 pacientes). En el resto de trabajos no se aportan resultados de incidencia de neoplasias que se puedan comparar con los nuestros<sup>196-199</sup>.

Al comparar la densidad de incidencia de neoplasias cutáneas en pacientes tratados con PUVA con la reportada por *Vilar-Coromina, N. et al.* (2011) en población general de nuestro medio el riesgo relativo de CCNM fue de 4,8 (IC 95% 3,4 - 6,8). El riesgo relativo de BCC fue de 4,1 (IC 95% 2,6 - 6,3) y para SCC fue de 7,9 (IC 95% 4,8 - 12,9)<sup>223</sup>.

#### VI.2.4 Incidencia estandarizada de neoplasias cutaneas en los pacientes tratados con PUVA

La incidencia estandarizada de CCNM ha sido inferior a la tasa bruta. Esto confirma que se trata de una muestra procedente de una población muy envejecida, fruto del prolongado tiempo de seguimiento. Esto supone una sobreestimación de las tasas brutas de neoplasias.

Al comparar la densidad ajustada de incidencia de neoplasias cutáneas en pacientes tratados con PUVA con la reportada por *Vilar-Coromina, N. et al.* (2011)<sup>223</sup> en la población general de nuestro medio, el riesgo relativo ajustado de CCNM ha sido de 3,3. El riesgo relativo ajustado de BCC ha sido de 2,5 y para SCC ha sido de 6,9 (IC 95% 4,8 - 12,9).

	Tasa bruta (casos/100.000 pacientes tratados-año) (IC 95%)	Tasa estandarizada (casos/100.000 pacientes tratados-año) (IC 95%)
<b>Nuestro trabajo</b>	CCNM: 554,4 (345,3 - 763,5) CBC: 352,3 (184,8 - 519,8) CEC: 229 (93,7 - 364,3)	CCNM: 183,9 (114,6 - 253,2) CBC: 111,2 (58 - 164,4) CEC: 77,7 (31,6 - 123,8)
<b>Población normal</b> <sup>223</sup>	CCNM: 115,3 CBC: 86,15 CEC: 29,15	CCNM: 55,7 (54,5 - 57,8) CBC: 44,6 (43,4 - 45,7) CEC: 11,2 (10,7 - 11,7)
<b>Riesgo relativo</b>	CCNM: 4,8 (3,4 - 6,8) CBC: 4,1 (2,6 - 6,3) CEC: 7,9 (4,8 - 12,9)	CCNM: 3,3 (1,8 - 6,1) CBC: 2,5 (1,3 - 5,9) CEC: 6,9 (3,1 - 16,8)

**Tabla VI.7** Incidencia bruta y estandarizada de neoplasias cutáneas en población tratada con PUVA y en la población normal. Riesgo relativo de neoplasias cutáneas en la población tratada con PUVA. CCNM: Cáncer cutáneo no melanoma. CBC: carcinoma basocelular. CEC: carcinoma epidermoide.

El riesgo ajustado de CCNM encontrado en nuestro trabajo ha sido muy similar al de otros estudios europeos<sup>196, 197, 199</sup> e inferior al de los estudios americanos<sup>189, 193</sup>. Este hallazgo consolida el riesgo carcinogénico de la fototerapia PUVA y confirma la menor incidencia de neoplasias cutáneas en nuestro medio en comparación con los estudios americanos.

### VI.2.5 Tiempo hasta el diagnóstico de las neoplasias cutáneas y edad al momento del diagnóstico

En nuestro estudio el 50% de las neoplasias se presentaron más de 9,6 años después de iniciar el tratamiento con PUVA y un 25% de las neoplasias tras un tiempo superior a 22,2 años. Paralelamente, la edad de aparición de las neoplasias cutáneas fue superior a 65,4 años en el 50% de los pacientes y superior a 71,1 años en el 25% de los pacientes. Estos hallazgos concuerdan con la cohorte estudiada por *Stern, RS. et al. (2012)* en la que la prolongación del tiempo de observación se acompaña de un aumento en el riesgo de desarrollo de neoplasias<sup>193</sup>.

Este fenómeno probablemente sea debido a que el efecto carcinogénico del PUVA no es inmediato, sino que supone un efecto promotor adicional que se suma a otros factores individuales y ambientales, manifestándose a largo plazo cuando finalmente el daño acumulado desemboca en un CCNM, tal y como concluyen *Stern, RS. et al. (2009)* y *Lindelöf, B. et al. (1999)*<sup>188, 197</sup>.

La edad media de aparición de CCNM en los pacientes de nuestro estudio fue inferior a la edad de presentación del CCNM de la población general, sobre todo en el caso del CEC. Esto sugiere que la PUVAterapia no solo aumenta el riesgo de desarrollar CCNM sino que además adelanta la edad de aparición de las neoplasias cutáneas<sup>216, 240</sup>.



### VI.3 Estudio retrospectivo UVB-BE

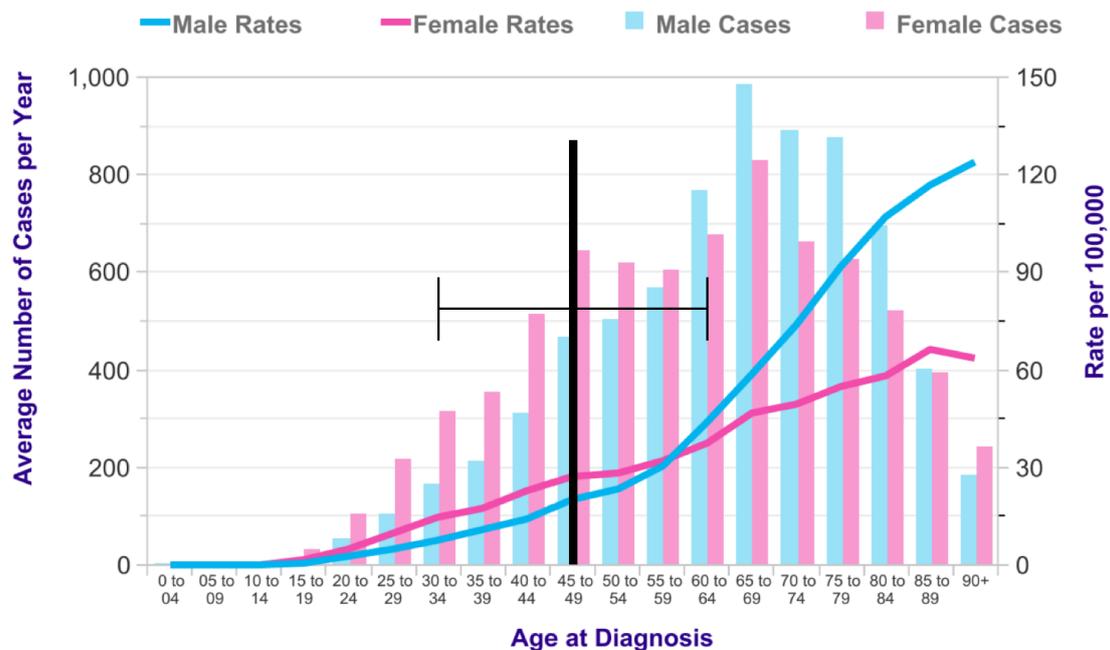
#### VI.3.1 Características de la población estudiada

Las características demográficas de la población estudiada han sido similares a los de otros estudios en nuestro medio<sup>173, 198, 128, 149</sup> En concreto la edad, fototipo y distribución de sexos concuerda con la encontrada por *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup>.

La dosis acumulada al final del periodo (36,6 J/cm<sup>2</sup>) ha sido similar a la encontrada por *Weischer, M. et al. (2004)*<sup>212</sup> (35,75 J/cm<sup>2</sup>). Sin embargo, ha sido muy superior a la estudiada por *Cuesta-Montero, L. (2014)*<sup>173</sup> (1,9 J/cm<sup>2</sup>). Este resultado probablemente sea debido a que al ser el periodo de seguimiento mucho mayor, se realizaron más ciclos de tratamiento con UVB-BE aumentando así la dosis final recibida.

El tiempo medio de seguimiento de 5,8 años ha sido similar al de todos los trabajos de UVB-BE realizados. El tamaño de la muestra ha sido el mayor estudiado en el área mediterránea<sup>173, 198</sup>, aunque muy inferior al de los dos grandes estudios de fotocarcinogénesis asociada a UVB-BE realizados por *Man, I. et al. (2005)* y *Hearn, RMR. et al. (2008)* (tabla VI.8)<sup>213, 215</sup>.

La edad media al final del seguimiento (47,5  $\pm$  20,6) es muy inferior a la encontrada en el grupo tratado con PUVA. Además, esta edad se encontró en la pendiente inicial de incidencia de cáncer de piel descrita por *Barton, V. et al.* (2017) (figura VI.2) <sup>216</sup>. En comparativa con otros estudios, *Weischer, M. et al.* (2004) obtienen una edad al final del periodo de seguimiento de 51,2 años y *Hearn, RMR. et al.* (2008) describen una edad al final del periodo de 39,5 años<sup>212, 215</sup>.



**Figura VI.2** Incidencia por edad de CCNM. Se ha representado la mediana de edad al final del periodo de seguimiento de nuestro trabajo y el rango intercuartílico.

	Área de estudio	Tiempo medio de seguimiento (tiempo mínimo)	Tamaño muestra
<b>Nuestro trabajo (2018)</b>	España (Valencia)	5,8 años (mínimo 1 año)	474 pacientes
<i>Maiorino, A. et al. (2016)</i> <sup>198</sup>	Italia (Roma)	4/10 años (mínimo 1-4 años)	50 pacientes
<i>Cuesta-Montero, L. (2014) (2015)</i> <sup>173</sup>	España (Alicante)	4,1 años (mínimo 3 años)	154 pacientes
<i>Hearn, RMR. et al. (2008)</i> <sup>215</sup>	Escocia	5,5 años (mínimo 6 meses)	3.886 pacientes
<i>Black, R.J. y Gavin, A.T. (2006)</i> <sup>214</sup>	Irlanda del Norte	NE	484 pacientes
<i>Man, I. et al. (2005)</i> <sup>213</sup>	Escocia	4 años (mínimo 15 días)	1.908 pacientes
<i>Weischer, M. et al. (2004)</i> <sup>212</sup>	Alemania (Tuebingen)	5,7 años (mínimo 2,3 años)	126 pacientes

**Tabla VI.8** Riesgo carcinogénico de la fototerapia UVB-BE. CCNM: Cáncer cutáneo no melanoma.

El tiempo mínimo de seguimiento fue muy bajo en algunos estudios<sup>213, 215</sup> y en ningún otro trabajo se menciona el periodo de tiempo acumulado en pacientes-año con la excepción de *Hearn, RMR. et al. (2008)*<sup>215</sup> con un tiempo en riesgo acumulado de 24.753 pacientes-año. El número de pacientes-año es un indicador más fiable del tiempo total de observación que el tiempo medio de seguimiento. Al tratarse de una medida aritmética, el tiempo medio de seguimiento pierde validez cuando se emplea en distribuciones bimodales.

### VI.3.2 Neoplasias detectadas

En nuestro trabajo se detectaron neoplasias cutáneas en el 1,9% de los pacientes al final del periodo de estudio. Se trata de una cifra más baja que la descrita por *Maiorino, A. et al.* (2016), de un 12% y por *Cuesta-Montero, L.* (2014), de un 5,2%. Pero similar a la de otros trabajos más grandes como los de *Hearn, RMR. et al.* (2008), de un 1% o *Man, I. et al.* (2005), de un 0,7%<sup>173, 198, 213, 215</sup>. Posiblemente la alta prevalencia de algunos trabajos<sup>173, 198</sup> sea una sobreestimación debido a un bajo tamaño de la muestra estudiada.

La prevalencia de CCNM en pacientes tratados con UVB-BE ha sido muy inferior a la encontrada en pacientes tratados con PUVA en nuestro trabajo (7,3%), aunque podría ser debido al menor tiempo de observación.

La forma histológica más frecuente detectada fue CBC (60%). Este dato concuerda con el resto de trabajos<sup>173, 198, 213, 215</sup> y es similar a la proporción de este tipo histológico frente al total de CCNM encontrada en la población general (74,7%)<sup>223</sup>.

La mayor frecuencia de CBC contrasta con los resultados en los pacientes tratados con PUVA en nuestro trabajo. En estos pacientes la mayoría de neoplasias detectadas fueron CEC (50,9%), siendo estos resultados superponibles a los de la revisión realizada por *Archier, E. et al.* (2012)<sup>32</sup>.

La alta proporción de CEC es uno de los datos que se ha sugerido que se relaciona con el efecto carcinogénico de la fototerapia, por lo que su hallazgo en el grupo tratado con PUVA y su ausencia en el grupo UVB-BE apoyan el menor efecto carcinogénico de esta última modalidad.

El fototipo de los pacientes que han desarrollado neoplasias ha sido más claro que en los pacientes que no las han desarrollado, con un fototipo II en un 66,6% frente a un 29,1%. Este hallazgo probablemente no tenga relación con la fototerapia en sí, sino que refleja la mayor susceptibilidad de los pacientes con fototipos bajos a desarrollar CCNM<sup>226</sup>.

La dosis total acumulada ha sido similar en los pacientes que han desarrollado neoplasias cutáneas y en los que no las han desarrollado. Este hallazgo podría significar que la radiación UVB-BE no tiene un claro efecto carcinogénico dosis-dependiente o bien que no se llegó a alcanzar el umbral carcinogénico para esta modalidad de tratamiento. Las diferencias encontradas en nuestro trabajo son clínicamente irrelevantes (38,2 J/cm<sup>2</sup> frente a 36,6 J/cm<sup>2</sup>).

La localización más frecuente de lesiones cutáneas ha sido la cabeza y el miembro superior. Este hallazgo es similar al descrito en la población normal por *Soyer, HP. et al. (2008)*<sup>226</sup>. No han encontrado neoplasias cutáneas en las piernas, a diferencia de los pacientes tratados con PUVA, en los que fue una localización frecuentemente afecta.

La afectación de miembros inferiores se ha relacionado con la fototerapia en otros estudios con PUVA como en el de *Stern, RS. et al. (2012)*<sup>193</sup> por lo que la ausencia de lesiones en esta localización sugiere un escaso efecto carcinogénico de la radiación UVB-BE en comparación con otras modalidades de tratamiento.

### VI.3.3 Densidad de incidencia de neoplasias cutáneas en pacientes tratados con UVB-BE

La densidad de incidencia de neoplasias cutáneas fue de 327,3/100.000 pacientes-año. Esta tasa es muy superior a la demostrada en la población general (115,3/100.000 pacientes-año)<sup>223</sup>. No obstante, la comparación de este resultado con el de otros estudios es muy limitada debido a que este dato depende íntimamente de la edad de la población estudiada y en este caso se trata de una población adulta seguida durante un periodo más o menos prolongado de tiempo. Al contrario que la prevalencia de CCNM, ningún trabajo hasta la fecha ha comunicado la densidad de incidencia de CCNM o de sus formas clínicas en pacientes tratados con UVB-BE<sup>173, 198, 212-215</sup>.

Al comparar la densidad de incidencia de neoplasias cutáneas con la encontrada en la población descrita poro *Vilar-Coromina, N. et al.* (2011) se ha obtenido un riesgo relativo de 2,8 siendo esta relación estadísticamente significativa (tabla VI.9). Esto sugiere que la incidencia de neoplasias en pacientes tratados con UVB-BE podría ser entre 1,3 y 5,4 veces superior a la de la población general<sup>223</sup>.

Al calcular el riesgo relativo específico para CBC y CEC no se han podido relaciones significativas en ambos casos.

	Tasa bruta (casos/100.000 pacientes tratados-año) (IC 95%)	Tasa estandarizada (casos/100.000 pacientes tratados-año) (IC 95%)
<b>Nuestro trabajo</b>	CCNM: 327,3 (113,5 - 541,1) CBC: 218,2 (43,6 - 392,8) CEC: 109,1 (14,3 - 232,5)	CCNM: 108,3 (37,5 - 179,1) CBC: 83,7 (16,5 - 150,9) CEC: 24,6 (-3,8 - 53)
<b>Población normal</b> <sup>223</sup>	CCNM: 115,3 CBC: 86,15 CEC: 29,15	CCNM: 55,7 (54,5 - 57,8) CBC: 44,6 (43,4 - 45,7) CEC: 11,2 (10,7 - 11,7)
<b>Riesgo relativo</b>	CCNM: 2,8 (1,3 - 5,4) CBC: 2,5 (0,9 - 5,5) CEC: 3,7 (0,8 - 10,9)	CCNM: 1,9 (0,64 - 5,94) CBC: 1,9 (0,4 - 6,4) CEC: 2,2 (0,5 - 20,7)

**Tabla VI.9** Incidencia bruta y estandarizada de neoplasias cutáneas en población tratada con PUVA y en la población normal. Riesgo relativo de neoplasias cutáneas en la población tratada con PUVA. CCNM: cáncer cutáneo no melanoma. CBC: carcinoma basocelular. CEC: carcinoma epidermoide cutáneo.

#### VI.3.4 Incidencia estandarizada de neoplasias cutáneas en pacientes tratados con UVB-BE

Al realizar una estandarización por edad y sexo se ha obtenido una densidad de incidencia de CCNM menor a la bruta (108,3 frente a 327,3). Esto confirma que la muestra estudiada se ha obtenido de una población envejecida (fruto del seguimiento de los pacientes) por lo que el efecto carcinogénico de la fototerapia UVB-BE se ha sobreestimado.

El riesgo relativo estandarizado con respecto a la población no expuesta a fototerapia UV se ha obtenido en los estudios de *Hearn, RMR. et al. (2008)*<sup>215</sup> y de *Man, I. et al. (2005)*<sup>213</sup> (tabla VI.10). El riesgo obtenido para CBC y CEC es similar al encontrado en nuestro trabajo, no pudiendo definir el tratamiento con UVB-BE como un claro factor de riesgo de CCNM.

Sin embargo, es muy sugerente que todos los estudios realizados han arrojado un riesgo relativo estandarizado en sentido positivo hacia la fototerapia UVB-BE. Esto indica que podrían existir diferencias significativas que no se estuvieran apreciando por el bajo tamaño de la muestra.

	Área de estudio	Riesgo relativo estandarizado población no expuesta (IC 95%)
<b>Nuestro trabajo (2018)</b>	España (Valencia)	CCNM 1,9 CBC 1,9
		CEC 2,4
<i>Maiorino, A. et al. (2016)</i> <sup>198</sup>	Italia (Roma)	–
<i>Cuesta-Montero, L. (2014) (2015)</i> <sup>173</sup>	España (Alicante)	–
<i>Hearn, RMR. et al. (2008)</i> <sup>215</sup>	Escocia	CEC 2,0 (0,2 – 17,8) CBC 1,2 (0,3 – 4,2)
<i>Black, RJ. y Gavin, AT. (2006)</i> <sup>214</sup>	Irlanda del Norte	–
<i>Man, I. et al. (2005)</i> <sup>213</sup>	Escocia	CEC 1,5 (0,2 – 5,4) CBC 2,1 (1,0 – 3,9)
<i>Weischer, M. et al. (2004)</i> <sup>212</sup>	Alemania (Tuebingen)	–

**Tabla VI.10** Riesgo carcinogénico de la fototerapia UVB-BE en los diferentes estudios publicados. CBC: carcinoma basocelular. CCNM: cáncer cutáneo no melanoma. CEC: carcinoma epidermoide.

### VI.3.5 Tiempo hasta el diagnóstico de las neoplasias cutáneas y edad al diagnóstico.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico de las neoplasias cutáneas en los pacientes tratados con UVB-BE ha sido de 71,5 años. Este dato concuerda con la tasa de incidencia de CCNM reportada en la población normal<sup>226, 240</sup>. Esta mediana ha sido superior a la encontrada en el grupo tratado con PUVA (65,4 años) lo cual confirma el adelanto de edad de presentación en este último grupo.

El hecho de que en el grupo de pacientes tratados con UVB-BE no se haya producido un adelanto en la edad de presentación como el observado en el grupo tratado con PUVA es otro dato que apoya el menor riesgo carcinogénico de este tipo de fototerapia.

El 75% de los pacientes con neoplasias tenían una edad superior a 60 años en el momento del diagnóstico de la neoplasia. Sin embargo, sólo el 30% de la muestra alcanzó esta edad al final del periodo de seguimiento. Esto significa que al no alcanzar todos los pacientes la edad mínima de presentación de neoplasias, el índice de detección fue subóptimo y si la presentación de CCNM fuera equivalente a la de la población tratada con PUVA en nuestro grupo, sólo se habrían detectado un 25% de las potenciales neoplasias que hubieran desarrollado los pacientes.

El corto periodo de seguimiento de los pacientes estudiados, tanto en nuestro trabajo como en el resto, viene determinado por la reciente implantación en la práctica clínica de las cabinas UVB-BE. En nuestro servicio los primeros tratamientos con esta modalidad datan de 2002 y no se comenzó a emplear de forma generalizada hasta 2004. Esta cronología, equivalente en otras regiones geográficas, hace que en el momento actual no se disponga de datos a largo plazo en la práctica clínica habitual.



## VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO



1. En el estudio prospectivo se han recogido los tratamientos realizados en un único año natural. Aunque es una forma de muestreo de casos consecutivos válida, puede ser sensible a sesgos debido al bajo periodo de tiempo estudiado.
2. La respuesta al tratamiento no ha podido ser medida objetivamente en algunas de las dermatosis, al no existir criterios estandarizados. En estos casos la valoración se ha realizado de forma subjetiva.
3. Al no existir criterios claros de inclusión en un tratamiento fototerápico, las condiciones basales de los pacientes (gravedad, tratamientos previos, comorbilidades, extensión de la dermatosis) pueden limitar la validez externa de nuestros resultados.
4. En el estudio prospectivo se ha estudiado la respuesta al tratamiento sin realizar una comparación directa con placebo u otros tratamientos.
5. En los estudios retrospectivos PUVA y UVB-BE no existe una cohorte de control no expuesta que se haya seguido durante un tiempo similar. Se recurrió a comparaciones indirectas de base poblacional.

6. En los estudios retrospectivos PUVA y UVB-BE el cálculo del riesgo carcinogénico se ha realizado mediante comparación indirecta con la incidencia acumulada de neoplasias de otro trabajo.

# VIII. CONCLUSIONES



1- En el estudio prospectivo de un año de duración (2015-2016) la fototerapia fue un método terapéutico empleado en 133 pacientes afectos de trece dermatosis siendo la modalidad UVB-BE la indicada en el 84% de todos los tratamientos.

2- La psoriasis fue la dermatosis más frecuentemente tratada, correspondiendo al 55% de todos los tratamientos. En la psoriasis en placas la modalidad UVB-BE obtuvo el PASI-75 en el 77% de los pacientes que finalizaron el tratamiento.

3- La tasa de efectos secundarios inmediatos fue significativamente inferior en los pacientes tratados con UVB-BE en comparación con las otras modalidades de tratamiento.

4- la falta de adherencia al tratamiento fue del 28% y su principal causa fue la incomparecencia del paciente por motivos laborales o desconocidos.

5- En el estudio retrospectivo PUVA (1982-1996), la incidencia estandarizada de cáncer cutáneo fue de 183,9 casos / 100.000 pacientes tratados-año. Esta incidencia fue tres veces superior a la de la población general, apoyando la evidencia de que esta técnica aumenta el riesgo de cáncer de piel.

6- El cáncer cutáneo fue más frecuente en los pacientes tratados con PUVA que recibieron una dosis mayor de 1.000 J/cm<sup>2</sup>, la forma más frecuente fue el carcinoma epidermoide y la localización predominante los miembros inferiores.

7- En el estudio retrospectivo UVB-BE (2004-2015), la incidencia estandarizada de cáncer cutáneo fue de 108,3 casos/100.000 pacientes tratados por año. Esta incidencia fue similar a la de la población general por lo que no se puede afirmar que la modalidad UVB-BE aumente el riesgo de cáncer cutáneo.

8- En los dos estudios retrospectivos se detectaron únicamente dos casos de melanoma, sobre un total de 708 pacientes estudiados, por lo que se sugiere que el riesgo de melanoma asociado al uso de fototerapia es muy bajo o inexistente.

9- En el estudio retrospectivo del tratamiento con PUVA, el tiempo necesario de seguimiento para detectar la mayoría de las neoplasias fue de 22 años, por lo que ese podría ser el periodo óptimo de seguimiento para estudios de carcinogénesis asociada a fototerapia UV.

## IX. BIBLIOGRAFÍA



1. Brodsky M, Abrouk M, Lee P, Kelly KM. Revisiting the History and Importance of Phototherapy in Dermatology. *JAMA Dermatol.* 2017;153(5):435.
2. McDonagh AF. Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. *Journal of Perinatology.* 2001;21(S1):S7.
3. Fitzpatrick TB, Pathak MA. Historical aspects of methoxsalen and other furocoumarins. *J Invest Dermatol.* 1959;32(2, Part 2):229-31.
4. Grzybowski A, Pietrzak K. From patient to discoverer--Niels Ryberg Finsen (1860--1904) --the founder of phototherapy in dermatology. *Clin Dermatol.* 2012;30(4):451-5.
5. Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(6):926-30.
6. Le Vine MJ, White HA, Parrish JA. Components of the Goeckerman regimen. *J Invest Dermatol.* 1979;73(2):170-3.
7. Petrozzi JW, Barton JO, Kaidbey KK, Kligman AM. Updating the Goeckerman regimen for psoriasis. *Br J Dermatol.* 1978;98(4):437-44.
8. Fischer T. UV-light treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1976;56:473-9.
9. Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1981;76(5):359-62.
10. Green C, Ferguson J, Lakshmipathi T, Johnson BE. 311 nm UVB phototherapy--an effective treatment for psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988;119(6):691-6.
11. Barth J, Pinzer B. [Therapy of psoriasis with the Philips TL-01 ultraviolet lamp]. *Dermatol Monatsschr.* 1990;176(11):707-10.
12. Bandow GD, Koo JYM. Narrow-band ultraviolet B radiation: a review of the current literature. *Int J Dermatol.* 2004;43(8):555-61.

13. Hönigsmann H. History of phototherapy in dermatology. *Photochem Photobiol Sci.* 2013;12(1):16-21.
14. Hönigsmann H. Skin diseases in Europe. *Photodermatology. Eur J Dermatol.* 2009;19(6):658-62.
15. Kochevar I, Taylor C, Krutmann J. Fundamentos de fotobiología y de fotoimmunología cutáneas. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Fitzpatrick LD, editors. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.* 2009. 7a ed ed: Médica Panamericana. p. 797-809.
16. Hönigsmann H, Schwarz T. Ultraviolet Therapy. In: Bologna J, Jorizzo J, Rappini R, editors. *Dermatology.* 2nd Ed. ed. España: Elsevier; 2008.
17. Roustan G. Nociones fundamentales de fotoquímica. *Fotodermatología.* 1a Ed. ed. España: Médica Panamericana. p. 15-27.
18. Rüniger T. Ultraviolet Light. In: Bologna J, Jorizzo J, Rappini R, editors. *Dermatology.* 2nd Ed. ed. España: Elsevier; 2008. p. 1455-65.
19. Aguilera J. Nociones fundamentales de fotobiología. In: Escalas J, editor. *Fotodermatología.* 1a Ed. ed. España: Médica Panamericana. p. 3-15.
20. Pérez Ferriols A, Aguilera J, Aguilera P, de Argila D, Barnadas MA, de Cabo X, et al. Determination of minimal erythema dose and anomalous reactions to UVA radiation by skin phototype. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(8):780-8.
21. Daudén E. Fotoimmunología. *Fotodermatología.* 1a Ed. ed. España: Médica Panamericana. p. 27-37.
22. Ullrich SE, Byrne SN. The immunologic revolution: photoimmunology. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):896-905.

23. Ullrich SE. Modulation of immunity by ultraviolet radiation: key effects on antigen presentation. *J Invest Dermatol.* 1995;105(1 Suppl):30S-6S.
24. Krutmann J, Morita A, Elmetts CA. Mechanisms of Photo(chemo)therapy. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmetts CA, Bergstresser PR, editors. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods.* 1st Ed ed. Berlin: Springer; 2001.
25. Ullrich SE. Immune modulation by phototherapy: why immune suppression? *Expert Review of Dermatology.* 2008;3(1):7-9.
26. Nishigori C. Current concept of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol Sci.* 2015;14(9):1713-21.
27. Merkel Cell Carcinoma: Recent Progress and Current Priorities on Etiology, Pathogenesis, and Clinical Management. *J Clin Oncol.* 2009;27(24):4021-6.
28. Schwarz T. The dark and the sunny sides of UVR-induced immunosuppression: photoimmunology revisited. *J Invest Dermatol.* 2010;130(1):49-54.
29. Ghissassi FE, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part D: radiation. *The Lancet Oncology.* 2009;10(8):751-2.
30. Black HS, deGruijl FR, Forbes PD, Cleaver JE, Ananthaswamy HN, deFabo EC, et al. Photocarcinogenesis: an overview. *J Photochem Photobiol B, Biol.* 1997;40(1):29-47.
31. Ikehata H, Kawai K, Komura J-i, Sakatsume K, Wang L, Imai M, et al. UVA1 genotoxicity is mediated not by oxidative damage but by cyclobutane pyrimidine dimers in normal mouse skin. *J Invest Dermatol.* 2008;128(9):2289-96.
32. 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 Suppl 3:22-31.

33. Agar NS, Halliday GM, Barnetson RS, Ananthaswamy HN, Wheeler M, Jones AM. The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: a role for UVA in human skin carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(14):4954-9.
34. Krutmann J, Schroeder P. Role of mitochondria in photoaging of human skin: the defective powerhouse model. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2009;14(1):44-9.
35. Rijken F, Bruijnzeel PLB. The pathogenesis of photoaging: the role of neutrophils and neutrophil-derived enzymes. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2009;14(1):67-72.
36. Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2009;14(1):20-4.
37. Krutmann J. Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: relevance for photoaging and photodermatosis. *J Dermatol Sci*. 2000;23 Suppl 1:S22-6.
38. Endres L, Breit R. UV Radiation, Irradiation, Dosimetry. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmetts CA, Bergstresser PR, editors. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. 1st Ed ed. Berlin: Springer; 2001.
39. Gas-discharge lamp. Wikipedia2017.
40. Carrascosa JM. Fototerapia general. In: Escalas J, editor. *Fotodermatología*. 1a Ed. ed. España: Médica Panamericana. p. 117-24.
41. Carrascosa JM, Gardeazábal 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(10):635-58.
42. Martin JA, Laube S, Edwards C, Gambles B, Anstey AV. Rate of acute adverse events for narrow-band UVB and Psoralen-UVA phototherapy. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2007;23(2-3):68-72.

43. 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(2):136-42.
44. Rodríguez-Granados MT, Carrascosa JM, Gárate T, Gómez-Díez S, Guimaraens-Juantorena D. [Consensus document on bath-PUVA therapy. The Spanish Photobiology Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology]. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98(3):164-70.
45. 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(5):304-7.
46. Dittmar HC, Pflieger D, Schöpf E, Simon JC. [UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis]. *Hautarzt*. 2001;52(5):423-7.
47. Schnopp C, Tzaneva S, Mempel M, Schulmeister K, Abeck D, Tanew A. UVA1 phototherapy for disseminated granuloma annulare. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2005;21(2):68-71.
48. Kobyletzki Gv, Pieck C, Hoffmann K, Freitag M, Altmeyer P. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(6):931-7.
49. 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(2):225-30.
50. 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(4):503-7.

51. Pérez-Ferriols A. The minimal erythema dose (MED) project: in search of consensus on phototesting. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(7):541-2.
52. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):607-13.
53. Ling Tc, Clayton Th, Crawley J, Exton Ls, Goulden V, Ibbotson S, et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen–ultraviolet A therapy 2015. *British Journal of Dermatology.* 2016;174(1):24-55.
54. Ibbotson SH, Bilslan 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(2):283-97.
55. Huynh NT, Sullivan JR, Commens CA. Survey of phototherapy practice by dermatologists in Australia. *Australas J Dermatol.* 2002;43(3):179-85.
56. Evans CC, Cruz PD. Ninety-six points of light: phototherapy practices of members of The Photomedicine Society. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* 2003;19(1):5-7.
57. Park SH, Hann SK, Park YK. Ten-year experience of phototherapy in Yonsei Medical Center. *Yonsei Med J.* 1996;37(6):392-6.
58. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(4):277-86.
59. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version-

-EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2277-94.

60. Harari M, Shani J, Hristakieva E, Stanimirovic A, Seidl W, Burdo A. Clinical evaluation of a more rapid and sensitive Psoriasis Assessment Severity Score (PASS), and its comparison with the classic method of Psoriasis Area and Severity Index (PASI), before and after climatotherapy at the Dead-Sea. *Int J Dermatol.* 2000;39(12):913-8.

61. Jacobson CC, Kimball AB. Rethinking the Psoriasis Area and Severity Index: the impact of area should be increased. *Br J Dermatol.* 2004;151(2):381-7.

62. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-38.

63. Perfil epidemiológico y eficacia de secukinumab en la práctica clínica habitual [Póster]. Madrid2017.

64. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *British Journal of Dermatology.* 2015;173(6):1387-99.

65. Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: Should PASI 90 become the standard of care? *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(3):155-7.

66. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(4):591-4.

67. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs.

methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

68. Heydendael VMR, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CAJM, Reitsma JB, Goldschmidt WFM, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658-65.

69. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006;367(9504):29-35.

70. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):31.e1-15.

71. Dauden E, Castaneda S, Suarez C, Garcia-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. [Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities]. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103 Suppl 1:1-64.

72. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):9-20.

73. Shah K, Mellars L, Changolkar A, Feldman SR. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):287-92.e4.

74. Lee S, Xie L, Wang Y, Vaidya N, Baser O. Comorbidity and economic burden among moderate-to-severe psoriasis and/or psoriatic arthritis patients in the US Department of Defense population. *Journal of medical economics.* 2018:1-16.

75. Sivanesan SP, Gattu S, Hong J, Chavez-Frazier A, Bandow GD, Malick F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of oral

psoralen plus ultraviolet A for the treatment of plaque-type psoriasis using the Psoriasis Area Severity Index score (improvement of 75% or greater) at 12 weeks. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(5):793-8.

76. 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 Suppl 3:11-21.

77. Inzinger M, Heschl B, Weger W, Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, et al. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):640-5.

78. Dawe RS, Cameron H, Yule S, Man I, Wainwright NJ, Ibbotson SH, et al. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;148(6):1194-204.

79. Calzavara-Pinton PG, Sala R, Arisi M, Rossi MT, Venturini M, Ortel B. Synergism between narrowband ultraviolet B phototherapy and etanercept for the treatment of plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):130-6.

80. Salem SAM, Barakat MAE-T, Morcos CMZM. Bath psoralen+ultraviolet A photochemotherapy vs. narrow band-ultraviolet B in psoriasis: a comparison of clinical outcome and effect on circulating T-helper and T-suppressor/cytotoxic cells. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* 2010;26(5):235-42.

81. 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 Dermato-Venereologica.* 1990;70(3):212-5.

82. 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(5):519-24.
83. 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(5 Pt 1):728-32.
84. 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(3):325-8.
85. Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2004;84(2):132-7.
86. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JLM. 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(7):836-42.
87. Dayal S, Mayanka, Jain VK. Comparative evaluation of NBUVB phototherapy and PUVA photochemotherapy in chronic plaque psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(5):533-7.
88. Chauhan PS, Kaur I, Dogra S, De D, Kanwar AJ. Narrowband ultraviolet B versus psoralen plus ultraviolet A therapy for severe plaque psoriasis: an Indian perspective. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2011;36(2):169-73.
89. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2002;147(5):973-8.

90. Al Robaee AA. The usefulness of narrowband UVB as a monotherapy for the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(8):989-91.
91. Ersoy-Evans S, Altaykan A, Sahin S, Kölemen F. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(6):599-605.
92. Vence L, Schmitt A, Meadows CE, Gress T. Recognizing Guttate Psoriasis and Initiating Appropriate Treatment. *W V Med J*. 2015;111(4):26-8.
93. Chalmers RJ, O'Sullivan T, Owen CM, Griffiths CE. Interventions for guttate psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001213.
94. Chalmers RJ, O'Sullivan T, Owen CM, Griffiths CE. A systematic review of treatments for guttate psoriasis. *Br J Dermatol*. 2001;145(6):891-4.
95. Fernández-Guarino M, Aboín-González S, Velázquez D, Barchino L, Cano N, Lázaro P. Phototherapy with Narrow-Band UVB in Adult Guttate Psoriasis: Results and Patient Assessment. *Dermatology (Basel)*. 2016;232(5):626-32.
96. Misiak-Galazka M, Wolska H, Rudnicka L. What do we know about palmoplantar pustulosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):38-44.
97. Carrascosa JM, Plana A, Ferrándiz C. Effectiveness and safety of psoralen-UVA (PUVA) topical therapy in palmoplantar psoriasis: a report on 48 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(5):418-25.
98. Raposo I, Torres T. Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: Current Treatment and Future Prospects. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(4):349-58.
99. 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. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 1999;15(2):47-51.

100. Adışen E, Gürer MA. Therapeutic options for palmoplantar pustulosis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2010;35(3):219-22.
101. 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(5):407-11.
102. 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. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2005;21(2):62-7.
103. 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(4):337-9.
104. 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. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 1999;15(2):87-9.
105. 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(7):435-40.
106. 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(7):814-9.
107. Esmat S, Hegazy RA, Shalaby S, Chu-Sung Hu S, Lan C-CE. Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):171-92.

108. Kanwar AJ, Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2005;30(4):332-6.
109. Li R, Qiao M, Wang X, Zhao X, Sun Q. Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy as monotherapy or combination therapy for vitiligo: a meta-analysis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2017;33(1):22-31.
110. Khullar G, Kanwar AJ, Singh S, Parsad D. Comparison of efficacy and safety profile of topical calcipotriol ointment in combination with NB-UVB vs. NB-UVB alone in the treatment of vitiligo: a 24-week prospective right-left comparative clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):925-32.
111. 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(2 Pt 1):245-53.
112. Lebowhl M, Heymann W, Berth-Jones J, Coulson I. *Treatment of Skin Disease. Comprehensive therapeutic strategies*. 4th ed. China: Elsevier; 2014 2014.
113. 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(1):57-60.
114. 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(2):274-8.
115. Chen G-Y, Hsu MM-L, Tai H-K, Chou T-C, Tseng C-L, Chang H-Y, et al. Narrow-band UVB treatment of vitiligo in Chinese. *J Dermatol*. 2005;32(10):793-800.
116. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of Vitiligo With UV-B Radiation vs Topical Psoralen Plus UV-A. *Arch Dermatol*. 1997;133(12):1525-8.

117. Esmat S, Mostafa W, Hegazy RA, Shalaby S, Sheth V, Youssef R, et al. Phototherapy: The vitiligo management pillar. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):594-602.
118. Whitton M, Pinart M, Batchelor JM, Leonardi-Bee J, Gonzalez U, Jiyad Z, et al. Evidence-based management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2016;174(5):962-9.
119. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, et al. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017.
120. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, Harris JE, Leone G, Cabrera R, et al. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):879-88.
121. Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D. Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1110-6.
122. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014;69(1):3-16.
123. Barrett M, Luu M. Differential Diagnosis of Atopic Dermatitis. *Immunol Allerg Clin North Am*. 2017;37(1):11-+.
124. Hanifin JM. Adult-Onset Atopic Dermatitis: Fact or Fancy? *Dermatol Clin*. 2017;35(3):299-302.
125. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327-49.

126. Chan IHY, Murrell DF. Itch Management: Physical Approaches (UV Phototherapy, Acupuncture). *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:54-63.
127. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobe H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2007;23(4):106-12.
128. Pérez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusí JA, Martín-Gorgojo A, Campos-Domínguez M, Feltes RA, et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(5):387-401.
129. Grau-Salvat C. Riesgo carcinogénico en pacientes tratados con PUVA y factores epidemiológicos asociados en la Comunidad Valenciana (1982-1996). Valencia: Universidad de Valencia; 2003.
130. 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. *British Journal of Dermatology*. 2000;142(1):39-43.
131. 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. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(3):655-60.
132. Garritsen Fm, Brouwer Mwd, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *British Journal of Dermatology*. 2014;170(3):501-13.

133. 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(2):223-.
134. Majoie IML, Oldhoff JM, Weelden Hv, 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(1):77-84.
135. 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. *British Journal of Dermatology.* 2009;160(3):652-8.
136. Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, Einsele-Krämer B, Landthaler M, Klein A, et al. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2011;25(7):765-73.
137. 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. *The Lancet.* 2001;357(9273):2012-6.
138. Song E, Reja D, Silverberg N, Rothe MJ. Phototherapy: Kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2015;33(6):672-80.
139. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilslund D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2006;31(2):196-9.

140. Eustace K, Dolman S, Alsharqi A, Sharpe G, Parslew R. Use of Phototherapy in Children. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(2):150-5.
141. Tzung T-Y, Lin C-B, Chen Y-H, Yang C-Y. Pimecrolimus and narrowband UVB as monotherapy or combination therapy in children and adolescents with atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2006;86(1):34-8.
142. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):191-7.
143. Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 2000;136(6):748-52.
144. Diederer PVMM, van Weelden H, Sanders CJG, 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(2):215-9.
145. Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, Collins P. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2007;87(5):413-7.
146. Fostini AC, Girolomoni G, Tessari G. Prurigo nodularis: an update on etiopathogenesis and therapy. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(6):458-62.
147. Wallengren J. Prurigo: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(2):85-95.
148. Divekar PM, Palmer RA, Keefe M. Phototherapy in nodular prurigo. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2003;28(1):99-100.
149. Tsianakas A, Zeidler C, Ständer S. Prurigo Nodularis Management. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:94-101.

150. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Kishimoto S. Narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with recalcitrant nodular prurigo. *J Dermatol.* 2007;34(10):691-5.
151. Bruni E, Caccialanza M, Piccinno R. Phototherapy of generalized prurigo nodularis. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2010;35(5):549-50.
152. Nakamura M, Koo JY. Phototherapy for the treatment of prurigo nodularis: a review. *Dermatol Online J.* 2016;22(4).
153. Karvonen J, Hannuksela M. Long term results of topical trioxsalen PUVA in lichen planus and nodular prurigo. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1985;120:53-5.
154. Gambichler T, Hyun J, Sommer A, Stücker M, Altmeyer P, Kreuter A. A randomised controlled trial on photo(chemo)therapy of subacute prurigo. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2006;31(3):348-53.
155. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):457-65.
156. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(8):1467-80.
157. Inui S, Nishida Y, Itami S, Katayama I. Disseminated granuloma annulare responsive to narrowband ultraviolet B therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(3):533-4.
158. Setterfield J, Huilgol SC, Black MM. Generalised granuloma annulare successfully treated with PUVA. *Clinical and Experimental Dermatology.* 1999;24(6):458-60.
159. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf FR, Zollner TM, Tegeder I, Kaufmann R, Podda M. Cream psoralen plus ultraviolet A therapy for granuloma annulare. *Br J Dermatol.* 2001;144(5):996-9.

160. Hindson TC, Spiro JG, Cochrane H. PUVA therapy of diffuse granuloma annulare. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1988;13(1):26-7.
161. Browne F, Turner D, Goulden V. Psoralen and ultraviolet A in the treatment of granuloma annulare. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2011;27(2):81-4.
162. Cunningham L, Kirby B, Lally A, Collins P. The efficacy of PUVA and narrowband UVB phototherapy in the management of generalised granuloma annulare. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(2):136-9.
163. Roelandts R. Diagnosis and treatment of solar urticaria. *Dermatol Ther*. 2003;16(1):52-6.
164. Pérez-Ferriols A, Barnadas M, Gardezabal J, de Argila D, Carrascosa JM, Aguilera P, et al. Solar urticaria: Epidemiology and clinical phenotypes in a Spanish series of 224 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(2):132-9.
165. Wolf R, Herzinger T, Grahovac M, Prinz JC. Solar urticaria: long-term rash hardening by inhibition spectrum narrow-band UVB 311 nm. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2013;38(4):446-7.
166. Bernhard JD, Jaenicke K, Momtaz-T K, Parrish JA. Ultraviolet A phototherapy in the prophylaxis of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(1):29-33.
167. Dawe RS, Ferguson J. Prolonged benefit following ultraviolet A phototherapy for solar urticaria. *Br J Dermatol*. 1997;137(1):144-8.
168. Calzavara-Pinton P, Zane C, Rossi M, Sala R, Venturini M. Narrowband ultraviolet B phototherapy is a suitable treatment option for solar urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(1):e5-9.

169. Wolf P. Psoralen–ultraviolet A endures as one of the most powerful treatments in dermatology: reinforcement of this ‘triple-product therapy’ by the 2016 British guidelines. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(1):11-4.
170. Malanos D, Stern RS. Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: a 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):231-7.
171. Turno-Kręcicka A, Grzybowski A, Misiuk-Hojło M, Patryn E, Czajor K, Nita M. Ocular changes induced by drugs commonly used in dermatology. *Clin Dermatol*. 2016;34(2):129-37.
172. Pai SB, Shetty S. Guidelines for bath PUVA, bathing suit PUVA and soak PUVA. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(6):559-67.
173. Cuesta-Montero L. Fototerapia en la población de Alicante: características epidemiológicas y clínicas, análisis de la respuesta, efectos secundarios y riesgo de carcinogénesis. Alicante: Universidad Miguel Hernández; 2014.
174. 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(9):1107-15.
175. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol*. 1977;68(6):328-35.
176. Wolff K. Side-effects of psoralen photochemotherapy (PUVA). *Br J Dermatol*. 1990;122 Suppl 36:117-25.
177. Taylor CR, Baron ED. Hand and foot PUVA soaks: an audit of the Massachusetts General Hospital's experience from 1994 to 1998. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 1999;15(5):188-92.

178. Schempp CM, Müller H, Czech W, Schöpf E, Simon JC. Treatment of chronic palmoplantar eczema with local bath-PUVA therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(5 Pt 1):733-7.
179. Khandpur S, Sharma VK. Comparison of clobetasol propionate cream plus coal tar vs. topical psoralen and solar ultraviolet A therapy in palmoplantar psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2011;36(6):613-6.
180. Sezer E, Etikan I. Local narrowband UVB phototherapy vs. local PUVA in the treatment of chronic hand eczema. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2007;23(1):10-4.
181. Schiener R, Brockow T, Franke A, Salzer B, Peter RU, Resch KL. Bath PUVA and saltwater baths followed by UV-B phototherapy as treatments for psoriasis: a randomized controlled trial. *Arch Dermatol*. 2007;143(5):586-96.
182. 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(10):CD009481.
183. Dawe RS, Yule S, Cameron H, Moseley H, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized controlled comparison of the efficacy of Dead Sea salt balneophototherapy vs. narrowband ultraviolet B monotherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):613-9.
184. Hannuksela M, Stenbäck F, Lahti A. The carcinogenic properties of topical PUVA. A lifelong study in mice. *Arch Dermatol Res*. 1986;278(5):347-51.
185. Gange RW, Rosen CF. UVA effects on mammalian skin and cells. *Photochem Photobiol*. 1986;43(6):701-5.

186. Reichrath J. The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):9-16.
187. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(5):755-61.
188. Stern RS. Putting iatrogenic risk in perspective: basal cell cancer in PUVA patients and Australians. *J Invest Dermatol.* 2009;129(9):2315-6.
189. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. *Cancer.* 1994;73(11):2759-64.
190. 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(17):1278-84.
191. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med.* 1997;336(15):1041-5.
192. Nijsten TEC, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;121(2):252-8.
193. Stern RS. 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(4):553-62.
194. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Läärä E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol.* 2000;114(3):587-90.

195. Lever LR, Farr PM. Skin cancers or premalignant lesions occur in half of high-dose PUVA patients. *Br J Dermatol.* 1994;131(2):215-9.
196. 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(1):49-55.
197. 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(1):108-12.
198. Maiorino A, De Simone C, Perino F, Caldarola G, Peris K. Melanoma and non-melanoma skin cancer in psoriatic patients treated with high-dose phototherapy. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(5):443-7.
199. Hönigsmann H, Wolff K, Gschnait F, Brenner W, Jaschke E. Keratoses and nonmelanoma skin tumors in long-term photochemotherapy (PUVA). *J Am Acad Dermatol.* 1980;3(4):406-14.
200. Rhodes AR, Harrist TJ, Momtaz-T K. The PUVA-induced pigmented macule: a lentiginous proliferation of large, sometimes cytologically atypical, melanocytes. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(1):47-58.
201. Henseler T, Christophers E, Hönigsmann H, Wolff K. Skin tumors in the European PUVA Study. Eight-year follow-up of 1,643 patients treated with PUVA for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(1 Pt 1):108-16.
202. McKenna KE, Patterson CC, Handley J, McGinn S, Allen G. Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis. *Br J Dermatol.* 1996;134(4):639-42.
203. Lindelöf B. Risk of melanoma with psoralen/ultraviolet A therapy for psoriasis. Do the known risks now outweigh the benefits? *Drug Saf.* 1999;20(4):289-97.

204. Johnston KJ, Oikarinen AI, Lowe NJ, Clark JG, Uitto J. Ultraviolet radiation-induced connective tissue changes in the skin of hairless mice. *J Invest Dermatol.* 1984;82(6):587-90.
205. Larkö O, Swanbeck G. Is UVB treatment of psoriasis safe? A study of extensively UVB-treated psoriasis patients compared with a matched control group. *Acta Dermato-Venereologica.* 1982;62(6):507-12.
206. Slaper H, Schothorst AA, van der Leun JC. Risk evaluation of UVB therapy for psoriasis: comparison of calculated risk for UVB therapy and observed risk in PUVA-treated patients. *Photodermatol.* 1986;3(5):271-83.
207. Pasker-de Jong PC, Wielink G, van der Valk PG, van der Wilt GJ. Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol.* 1999;135(7):834-40.
208. Flindt-Hansen H, McFadden N, Eeg-Larsen T, Thune P. Effect of a new narrow-band UVB lamp on photocarcinogenesis in mice. *Acta Dermato-Venereologica.* 1991;71(3):245-8.
209. Wulf HC, Hansen AB, Bech-Thomsen N. Differences in narrow-band ultraviolet B and broad-spectrum ultraviolet photocarcinogenesis in lightly pigmented hairless mice. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* 1994;10(5):192-7.
210. Kunisada M, Kumimoto H, Ishizaki K, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C. Narrow-band UVB induces more carcinogenic skin tumors than broad-band UVB through the formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *J Invest Dermatol.* 2007;127(12):2865-71.
211. Young A. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *The Lancet.* 1995;345(8962):1431-2.

212. 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 Dermato-Venereologica*. 2004;84(5):370-4.
213. 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(4):755-7.
214. Black RJ, Gavin AT. Photocarcinogenic risk of narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol*. 2006;154(3):566-7.
215. Hearn RMR, 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(4):931-5.
216. Barton V, Armeson K, Hampras S, Ferris LK, Visvanathan K, Rollison D, et al. Nonmelanoma skin cancer and risk of all-cause and cancer-related mortality: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(4):243-51.
217. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069-80.
218. Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1977; 105: 420-427. *Cancer Epidemiol*. 2017;48:147-56.

219. Runger TM. Role of UVA in the pathogenesis of melanoma and non-melanoma skin cancer. A short review. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 1999;15(6):212-6.
220. Kauvar ANB, Arpey CJ, Hruza G, Olbricht SM, Bennett R, Mahmoud BH. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol Surg*. 2015;41(11):1214-40.
221. Sanchez G, Nova J, Rodriguez-Hernandez AE, Medina RD, Solorzano-Restrepo C, Gonzalez J, et al. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD011161.
222. McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes. *Arch Dermatol*. 1997;133(5):593-6.
223. Vilar-Coromina N, Mir-Queral J, Cano-Bautista A, Vilardell-Gil L, Torres Babi P, Marcos-Gragera R. [Non-melanoma skin cancer: incidence time trends analysis in Girona, Spain, 1994-2007]. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(4):145-51.
224. Wade TR, Ackerman AB. The many faces of basal-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1978;4(1):23-8.
225. Cruz NI. Basal and squamous cell carcinoma of skin. *Bol Asoc Med P R*. 1989;81(3):87-93.
226. Soyer HP, Rigel DS, Wurm EMT. Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. In: Bologna JL, Jorizzo J, Rappini R, editors. *Dermatology*. 2nd Ed. ed. España: Elsevier; 2008.

227. Kimyai-Asadi A, Alam M, Goldberg LH, Peterson SR, Silapunt S, Jih MH. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(3):464-8.
228. Lane JE, Kent DE. Surgical margins in the treatment of nonmelanoma skin cancer and mohs micrographic surgery. *Curr Surg*. 2005;62(5):518-26.
229. Akcam TM, Gubisch W, Unlu H. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck: surgical treatment. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2012;20(4):455-71.
230. Cumberland L, Dana A, Liegeois N. Mohs micrographic surgery for the management of nonmelanoma skin cancers. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2009;17(3):325-35.
231. Kauvar ANB, Cronin T, Roenigk R, Hruza G, Bennett R, American Society for Dermatologic S. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg*. 2015;41(5):550-71.
232. Drew BA, Karia PS, Mora AN, Liang CA, Schmults CD. Treatment Patterns, Outcomes, and Patient Satisfaction of Primary Epidermally Limited Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatol Surg*. 2017.
233. Essers BaB, Arits AH, Hendriks MR, Mosterd K, Kelleners-Smeets NW. Patient preferences for the attributes of a non-invasive treatment for superficial Basal cell carcinoma: a discrete choice experiment. *Br J Dermatol*. 2017.
234. Gupta A, Veness M, De'Ambrosis B, Selva D, Huilgol SC. Management of squamous cell and basal cell carcinomas of the head and neck with perineural invasion. *Australas J Dermatol*. 2016;57(1):3-13.

235. Nahhas AF, Scarbrough CA, Trotter S. A Review of the Global Guidelines on Surgical Margins for Nonmelanoma Skin Cancers. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(4):37-46.
236. Verkouteren JaC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017.
237. Lamberg AL, Sølvesten H, Lei U, Vinding GR, Stender IM, Jemec GBE, et al. The Danish Nonmelanoma Skin Cancer Dermatology Database. *Clin Epidemiol.* 2016;8:633-6.
238. Murase JE, Lee EE, Koo J. Effect of ethnicity on the risk of developing nonmelanoma skin cancer following long-term PUVA therapy. *Int J Dermatol.* 2005;44(12):1016-21.
239. Skin cancer incidence statistics 2015 [updated 2015/05/15/T10:46:45+01:00 2017/07/27/05:34:07]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/skin-cancer/incidence>  
<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/skin-cancer/incidence#heading-One>.
240. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(4):318-28.
241. Davies T, Page M, Coebergh JW. I.8: Recording non-melanoma skin cancers. In: Tyczynski JE, Démaret E, Parkin DM, editors. *Standards and guidelines for cancer registration in Europe. 1.* Lyon: IARC Technical Publication Vol:40; 2003.
242. Segi M, Tōhoku D, Nippon Taigan K. *Cancer mortality for selected sites in 24 countries.* Sendai: Tohoku University School of Public Health.1960.

243. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014;28(6):1005-11.
244. Berwick M, Buller DB, Cust A, Gallagher R, Lee TK, Meyskens F, et al. Melanoma Epidemiology and Prevention. *Cancer Treat Res*. 2016;167:17-49.
245. Tuong W, Cheng LS, Armstrong AW. Melanoma: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes. *Dermatol Clin*. 2012;30(1):113-24, ix.
246. Korgavkar K, Lee KC, Weinstock MA. Higher melanoma incidence in coastal versus inland counties in California. *Melanoma Res*. 2014;24(3):280-5.
247. Incidencia del melanoma 2017 [updated 2017/07/26/13:22:49]. Available from: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/melanoma/Paginas/incidencia.aspx>.
248. Jacobe H, Winterfield L, Kim F, Huet-Adams B, Cayce R. The role of narrowband uv-b plus alefacept combination therapy in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2008;144(8):1067-8.
249. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371(9625):1675-84.
250. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386(9993):541-51.



# X. ABREVIATURAS



AIT: Análisis por Intención de Tratar

APP: Análisis por Protocolo

CBC: Carcinoma basocelular

CCNM: Cáncer Cutáneo No Melanoma

CEC: Carcinoma epidermoide cutáneo

*CTCAE: Common Terminology for Communicating Adverse Events.*

DI: Densidad de incidencia

Ha: Hipótesis alternativa

Ho: Hipótesis nula

IC-95%: Intervalo de confianza al 95%

MM: Melanoma maligno

*PASI: Psoriasis Area and Severity Index*

*PGA: Physician General Assessment.*

PUVA: Fototerapia Ultravioleta A + Psoralenos

PUVA-pp: Fototerapia Ultravioleta A palmoplantar + Psoralenos tópicos

PUVA-o: Fototerapia Ultravioleta A + Psoralenos sistémicos por vía oral

RR: Riesgo Relativo

*TNF-alfa*: Factor de necrosis tumoral alfa

UV: Ultravioleta

UVB-BE: Ultravioleta B de banda estrecha





# XI. ANEXOS



XII.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RECIBIR  
TRATAMIENTO CON FOTOTERAPIA



## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA FOTOTERAPIA

1. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas de mi enfermedad. La realización del tratamiento puede ser filmada con fines científicos o didácticos. El tratamiento consiste en la administración de distintos tipos de radiación ultravioleta (UV) sobre la superficie cutánea y en algunos casos se toma una medicación especial (psoralenos) para aumentar la sensibilidad a los UV. Antes de comenzar el tratamiento me realizarán unos análisis para descartar enfermedades, que, de estar presentes, contraindiquen su empleo.
2. Sé que los rayos UV producen bronceado y envejecimiento anticipado de la piel (a largo plazo). Su uso se suma a los efectos de la exposición solar para producir manchas y costras (léntigos, queratosis) y no puede descartarse que su empleo repetido, pudiera influir en la producción de cáncer en la piel.
3. El dermatólogo me ha advertido que durante todo el tratamiento debo seguir sus indicaciones en cuanto a la toma de medicación, cuidado, de la piel, protección solar de piel y ojos. En concreto, si he tomado psoralenos, debo proteger los ojos del sol (usando gafas de sol en el exterior) durante todo el día que realice la sesión, y ese día no puedo tampoco exponer la piel directamente al sol.

La doctora me ha advertido especialmente que el medicamento que tengo que tomar para las sesiones (psoraleno) está contraindicado en el embarazo y la lactancia. Tomaré las precauciones adecuadas para evitar el embarazo. Tampoco se puede realizar el tratamiento si tomo ciertas medicaciones fototóxicas, por lo que sé que debo advertir de cualquier medicación que tome. También debo advertir si he sido operado o tratado de lesiones cutáneas malignas o premalignas y cataratas.

4. Comprendo que a pesar de la adecuada elección del tratamiento y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, como enrojecimiento, inflamación y pigmentación de la piel, picor, sequedad cutánea. También pueden aparecer náuseas y elevación de transaminasas, en relación con la toma de psoralenos.
5. Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer teniendo en cuenta sus circunstancias personales (estado previo de salud, edad, profesión, etc.) son:  
 .....
6. En mi caso particular, se ha considerado que éste es el tratamiento más adecuado, aunque pueden existir otras alternativas que estarían indicadas en otros casos 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.

**DECLARO**

Que he sido informado de los siguientes puntos: qué es, cómo se realiza, para qué sirve, los riesgos existentes, posibles molestias o complicaciones y alternativas al procedimiento y que conozco y, por consiguiente, asumo los riesgos y secuelas que pudieran derivarse o producirse.

Que he leído con detenimiento este escrito y su contenido es perfectamente comprensible para mí ya que las explicaciones 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. He podido formular todas las preguntas que he creído conveniente, me ha aclarado las dudas y el significado de los términos médicos que recoge. Estoy enterado, que tanto el médico como el resto del personal sanitario, me prestarán todos los cuidados con los medios que tengan a su alcance, sin que puedan garantizarme el éxito del tratamiento. 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 asumo los riesgos del tratamiento.

Doy mi consentimiento para que en el tratamiento participen profesionales sanitarios en formación y también autorizo a obtener imágenes de mi enfermedad, y sé que a pesar del enmascaramiento pudiera ser reconocido en ellas. Autorizo que estas imágenes, puedan ser difundidas con fines didácticos y científicos y reproducidas en publicaciones científicas salvaguardando mi anonimato.

**Nº de Historia:****Paciente**

Don/Doña.: de años de edad,  
Con domicilio en: y DNI:

**Representante legal del paciente**

Don/Doña.: de años de edad,  
Con domicilio en y DNI:  
En calidad de] de [

En  
Fdo: El/la Médico

a 01-01-2000  
Fdo: El/la Paciente

]

Fdo: El representante legal, familiar o allegado

## REVOCACION

Don/Doña],  
con domicilio en,  
Don/Doña],  
con domicilio en]

de, años de edad  
y D.N.I. +  
de, años de edad  
y D.N.I.: 00000000A

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

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

En [Lugar],  
Fdo: El/la Médico

a 01-01-2000  
Fdo: El/la Paciente

Fdo: El representante legal, familiar o allegado

En cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD 15/99) se informa que sus datos identificativos y de salud serán objeto de tratamiento e incorporados a los ficheros de datos sanitarios cuya titularidad corresponde a \$TEXT\_titularficherodatossanitarios\$.

Los datos únicamente serán utilizados con fines asociados a la atención y gestión sanitaria, investigación, docencia y seguimiento asistencial.

Las imágenes quedarán recogidas en un archivo, custodiado por profesionales sanitarios sujetos a secreto profesional, garantizando al paciente su derecho a la confidencialidad



XII.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO PROSPECTIVO



## **Características clínicas, epidemiológicas e incidencia de fotocarcinogénesis en pacientes tratados con fototerapia ultravioleta.**

**Investigador Principal:** José María Ortiz Salvador

**Tutora:** Amparo Pérez Ferriols

### **¿Por qué se lleva a cabo este estudio?**

El objetivo de este estudio es analizar la eficacia y seguridad del tratamiento con fototerapia (cuántos pacientes responden al tratamiento y si presentan molestias derivadas del mismo). Como usted ya va a ser tratado con fototerapia ultravioleta, le pedimos su autorización para participar en este estudio.

### **Procedimientos del estudio**

El equipo de investigación accederá a los datos de su historia clínica y seguirá su evolución durante el tratamiento con fototerapia. Se obtendrá información referente al tratamiento realizado por usted, como por ejemplo la dosis recibida y otra información en relación con la enfermedad que motivó el tratamiento con fototerapia ultravioleta y sus datos demográficos. Durante el tratamiento se observará la eficacia del mismo y si aparece algún efecto secundario.

### **Posibles riesgos y molestias**

El estudio no requiere que usted acuda a la consulta más de lo necesario para recibir su tratamiento. No implica ninguna intervención sobre su persona ni se empleará ningún material biológico procedente de usted por lo que no debe esperar ningún riesgo ni complicación.

### **¿Se beneficiará usted por participar en este estudio? ¿Se beneficiarán otras personas?**

Su participación en este estudio probablemente no le beneficiará a usted directamente ni modificará el modo en el que es tratado. No obstante, servirá para conocer con más precisión las características de los pacientes tratados con fototerapia y si existe un riesgo aumentado de cáncer de piel asociado a la misma.

### **¿Existe algún reembolso económico?**

No existe ninguna aportación económica derivada de la participación en este estudio.

**¿Serán publicados mis datos personales?**

La información obtenida en el estudio se tratará de forma anónima y confidencial siguiendo las instrucciones de la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD). En ningún momento ninguno de los investigadores que manejen la información conocerán el nombre de los pacientes u otros datos que permitan identificarlos. En ningún caso se publicará información que permita la identificación de los participantes en el estudio.

**¿Qué pasa cuando finalice este estudio?**

El Servicio de Dermatología del CHGUV tiene una línea de investigaciones sobre fototerapia y el cáncer de piel, donde estudiamos factores que puedan ayudar a comprender mejor esta enfermedad y así poder mejorar su prevención y tratamiento. El presente estudio de investigación se enmarca en esta línea, por este motivo, cuando finalice este estudio, le pedimos su autorización para poder utilizar los datos que hemos extraído de su historia clínica en futuras investigaciones que se puedan realizar en nuestro servicio, relacionadas con esta línea de investigación. La decisión sobre esta cesión de datos es independiente de su participación en el estudio, de tal forma que usted puede participar en el estudio y no dar su consentimiento para poder utilizar sus datos posteriormente en el sentido que le hemos explicado.

## **Consentimiento informado para participar en el proyecto de Investigación: Características clínicas, epidemiológicas e incidencia de fotocarcinogénesis en pacientes tratados con fototerapia ultravioleta.**

**Investigador Principal:** José María Ortiz Salvador

**Tutora:** Amparo Pérez Ferriols

Yo, \_\_\_\_\_ declaro que:

- He leído la hoja de información al paciente.
- He podido hacer preguntas sobre la participación en el estudio.
- He recibido suficiente información sobre las características del estudio.
- He entendido que seré informado puntualmente sobre cualquier información que pueda impactar mi disposición seguir participando en el estudio.
- He autorizado el acceso a información confidencial que consta en mi historia clínica.
- Comprendo que mi participación en este estudio es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirar mi consentimiento, concluir mi participación y solicitar la destrucción de la información recogida.
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma





