

Estudio epidemiológico de la PUVAterapia en la comunidad valenciana

C. Grau-Salvat, J.J. Vilata-Corell^a, A. Azón-Massoliver y A. Pérez-Ferriols^a

Servicio de Dermatología. Hospital Sant Joan. Reus. Tarragona. España. ^aServicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Valencia. España.

Introducción. La fotoquimioterapia con 8-metoxipsoraleno y radiación ultravioleta de longitud de onda larga A (PUVA) es frecuentemente utilizada para el tratamiento de diferentes enfermedades cutáneas desde que en 1982, la *Food and Drug Administration* aprobase su uso.

Métodos. En este estudio retrospectivo se han analizado los pacientes tratados con PUVA, incluyendo tratamiento tópico y sistémico durante 14 años. Todos estos pacientes recibieron un régimen de terapia PUVA estándar.

Resultados. Durante el período de 1982 a 1996 se analizaron 877 pacientes. Un total de 41 dermatosis recibieron el tratamiento entre las que destacamos 341 casos de psoriasis y 71 casos de linfomas cutáneos de células T. El trabajo tiene como finalidad describir las características de los pacientes tratados con terapia PUVA durante estos años y comparar los resultados con los procedentes de otros ámbitos.

Conclusiones. Aunque la terapia PUVA está ampliamente distribuida en un gran número de países para el tratamiento de diferentes enfermedades cutáneas, existen pocos estudios que indiquen las características de estos pacientes y las variaciones en los parámetros de PUVA dependiendo de las diferentes enfermedades.

Palabras clave: puvaterapia, psoriasis, epidemiología.

USE OF PSORALEN PLUS UV-A THERAPY IN THE AUTONOMOUS COMMUNITY OF VALENCIA, SPAIN

Abstract. *Background.* Photochemotherapy with 8-methoxypsoralen and long-wavelength UV-A (PUVA) has been extensively used for the treatment of various skin diseases since its approval in 1982 by the US Food and Drug Administration.

Methods. A retrospective study was performed of patients treated with PUVA, including topical and systemic treatment, over a period of 14 years. All patients were treated using a standard PUVA therapy regimen.

Results. A total of 877 patients were analyzed for the period 1982 to 1996. Forty-one skin diseases were treated, including 341 cases of psoriasis and 71 cutaneous T-cell lymphomas. The aim of the study was to describe the characteristics of the patients treated with PUVA therapy during that period and compare the results with those observed in other regions.

Conclusions. Although PUVA therapy is widely used in a large number of countries for the treatment of various skin diseases, few studies have described the characteristics of the patients and the differences in the parameters of PUVA according to the disease.

Key words: psoralen UV-A therapy, psoriasis, epidemiology.

Introducción

La PUVAterapia es la combinación de una sustancia química derivada de las furocumarinas presentes en algunas plantas (psoralenos) con la radiación ultravioleta A¹⁻⁴. El

derivado que más ampliamente se ha utilizado es el 8-metoxipsoraleno (8-MOP). Desde su aprobación en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* en mayo de 1982, han sido muchos los países que han aplicado la PUVAterapia (8-MOP) a las diferentes enfermedades cutáneas, entre las que destacamos la psoriasis moderada-grave, la micosis fungoide (MF) y el vitíligo^{5,6}. Existen pocos artículos publicados sobre empleo de la terapia PUVA en las diferentes enfermedades⁷⁻¹¹. En el presente estudio evaluamos las características epidemiológicas de aquellos pacientes

Correspondencia:
Cristina Grau Salvat.
Rambla Nova, 118, 6^º, 1^º. 43001 Tarragona. España.
Fcmc@tinet.org

Aceptado el 25 de abril de 2007

tratados con terapia PUVA en nuestro centro entre los años 1982 y 1996, haciendo especial hincapié en aquellas dermatosis más frecuentes como la psoriasis y la MF, y comparando los resultados con los procedentes de otros países.

Material y método

Se evaluaron de forma retrospectiva todas las fichas terapéuticas de los pacientes tratados en la Unidad de Fototerapia del Hospital, y las historias clínicas de los pacientes del archivo general correspondientes al período 1982-1996.

Las variables recogidas en todos los pacientes fueron: edad en el momento de iniciar la terapia PUVA, fecha de inicio de PUVA, sexo y enfermedad que motivó el tratamiento.

En los 412 pacientes en los que la causa del tratamiento fue la psoriasis o la MF se recogieron además las variables siguientes: fototipo, número de sesiones, dosis total acumulada (DTA) en julios/cm², dosis máxima de PUVA y otros tratamientos adyuvantes.

Todos los pacientes fueron tratados con un régimen de PUVA estándar: 8-MOP (0,5-0,6 mg/kg de peso) tomados por vía oral 2 horas antes del tratamiento. La dosis inicial de UVA fue de 0,3 y 1,5 J/cm² dependiendo del tipo de piel, sin usarse la dosis mínima fototóxica (DMF). La pauta de ataque consistía en regímenes de 4 sesiones/semana, donde la dosis se elevaba entre 0,5-1 J/cm² por sesión hasta conseguir el blanqueo, reduciéndose la frecuencia de 1-2 veces/semana durante 1-2 meses adicionales como tratamiento de mantenimiento. No obstante, cuando se consideraba necesario, el paciente era sometido a nuevos ciclos terapéuticos durante el período de tiempo analizado.

La radiación UVA provenía de fuentes de luz que emitían una radiación ultravioleta con una longitud de onda entre 320 y 380 nm, con una intensidad máxima alrededor de 365 nm. Las intensidades de las lámparas eran medidas de forma regular mediante un *PUVA-meter*. El modelo de cabina empleado para los tratamientos fue el PUVA 6002 (H. Waldmann GmbH & Co.). Durante la radiación terapéutica se procedió a la protección ocular mediante gafas oscuras no transparentes. A los pacientes se les instruyó para que siguieran con la protección ocular y evitaran la exposición solar durante un día después de la medicación.

La metodología del PUVA tópico consistía en la aplicación de 8-MOP al 0,1 % aproximadamente 20 min antes de la exposición. La frecuencia de las sesiones fue de 3 por semana a dosis y tiempo ascendentes. El modelo de lámpara fue el PUVA 200 (H. Waldmann GmbH & Co.).

Con los datos obtenidos se investigó si existían diferencias significativas en cuanto a sexo y metodología de la terapia PUVA y también si había diferencias estadísticas entre la psoriasis y la MF para los diferentes parámetros analizados.

En el análisis descriptivo se realizaron tablas de frecuencia, para las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar.

Para la comparación de las variables cualitativas entre los grupos de estudio se realizaron las pruebas de la chi cuadrado y en el caso de las tablas de contingencia 2 × 2 se utilizó la prueba exacta de Fisher.

La significación estadística considerada en todos los casos fue de $p < 0,05$.

Resultados

Entre 1982 y 1996 un total de 1.012 pacientes recibieron terapia PUVA en nuestro centro. De entre ellos, se recogieron datos de forma adecuada en 877 (86,6 %) (449 varones/428 mujeres). La edad media de inicio de la fototerapia fue de 41,49 años, con una desviación estándar de 17,16 (44,06 años en el caso de los hombres y 39,05 años en el de las mujeres). Aunque el número de dermatosis tratadas fue muy numeroso (tabla 1), los motivos de tratamiento más habituales fueron la psoriasis, el eccema de manos y la MF-parapsoriasis.

De estos pacientes, 198 (22,7 %) correspondían a PUVA tópico y 679 (77,3 %) a PUVA sistémico.

La edad media de inicio de PUVA fue de 39,82 años para la psoriasis; 54,74 años para la MF; 38,36 años para la erupción lumínica polimorfa (ELP); 36,74 años para la dermatitis actínica (DA); 38,67 años para la pitiriasis liquenoide y 26,62 años para la alopecia. Por sexos, la edad media de inicio de PUVA para la psoriasis en hombres fue de 43,06 años y en mujeres de 37,48 años; para la MF en hombres fue de 58,28 años y en mujeres de 49,56 años; para DA en los hombres fue de 38,1 años y en mujeres de 35,4 años.

Analizando el grupo de pacientes con psoriasis y MF, en total fueron 412 pacientes: 341 psoriasis [hombres: 192 (56,3 %), mujeres: 149 (43,7 %)] y 71 MF [hombres: 40 (56,3 %), mujeres: 31 (43,7 %)]. El fototipo de piel más frecuente fue el fototipo III (63,3 %), seguido del II (23,5 %) y del IV (13,2 %). No se trató ningún paciente con fototipo I ni V. La edad media de inicio del tratamiento con PUVA en el subgrupo de pacientes con psoriasis fue de 40,44 años, mientras que en el caso de la MF fue de 54,24 años. Estos datos no difieren de los del grupo total (877 pacientes). La edad media en el momento del diagnóstico fue de 29,59 años para la psoriasis y 50,33 años para la MF.

En cuanto a los tratamientos adyuvantes, el 22,3 % de los pacientes con psoriasis recibieron metotrexate (MTX); el 24,6 % alquitrán; el 30,1 % retinoides orales; el 16,8 % ciclosporina A (CyA) y el 2,7 % UVB. En el grupo de las MF el 27,3 % recibieron interferón; el 7,3 % retinoides orales; el 5,5 % MTX; el 1,8 % CyA y el 1,8 % UVB. Ningún paciente recibió rayos X ni arsénico.

Tabla 1. Tipo de enfermedad y su frecuencia



DA: dermatitis atópica; EICH: enfermedad injerto contra huésped; ELP: erupción lumínica polimorfa; MF: micosis fungoide; pp: palmo-plantar.

La DTA media por paciente fue de 748 J/cm² para la psoriasis y de 971,97 J/cm² para la MF. La DTA media en hombres fue de 841,17 J/cm² y de 722,88 J/cm² en las mujeres. El número medio de sesiones fue de 59,05 para la psoriasis y de 76,37 para la MF. La dosis máxima media fue de 17,65 J/cm² para la psoriasis y de 14,26 J/cm² para la MF. La dosis máxima media en hombres fue de 17,6 J/cm² y de 16,3 J/cm² en las mujeres.

Comparando los datos de psoriasis y MF existen diferencias estadísticamente significativas entre:

1. La edad media de inicio en PUVA (mayor en la MF).
2. Edad de diagnóstico (mayor en la MF).
3. Dosis máxima (mayor en la psoriasis).

Pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la DTA, número de sesiones, sexo y fototipo.

Si los separamos por sexos, en el caso de los hombres, existen diferencias estadísticamente significativas entre la edad media de inicio del PUVA (psoriasis: 43,06/MF: 58,28 años), edad media en el diagnóstico (psoriasis: 33,46/MF: 54,9 años) y dosis máxima media por sesión (psoriasis: 18,52 J/cm²/MF: 13,68 J/cm²), pero no en tipo de piel, número de sesiones y DTA. En el caso de las mujeres, hay diferencias estadísticamente significativas en la edad media de inicio de la terapia PUVA (psoriasis: 37,48/MF: 49,56 años), edad media en el diagnóstico (psoriasis: 25,36/MF: 45,04 años), y en la DTA (psoriasis: 641,4 J/cm²/MF: 1110,7 J/cm²) y número de sesiones (psoriasis: 54,4/MF: 84,2) pero no en el tipo de piel ni en la dosis máxima media, aunque esta última también se observa mayor en la psoriasis que en la MF (16,6 J/cm²/14,9 J/cm²) (tabla 2).

Dentro del grupo de psoriasis (341 pacientes) existe diferencia estadísticamente significativa entre sexos en cuanto a:

1. Edad media de inicio del PUVA (hombres: 43,06 años/mujeres: 37,48 años)
2. Edad media de diagnóstico de la enfermedad (hombres: 33,46 años/mujeres: 25,36 años).
3. Dosis máxima media (hombres: 18,5 J/cm² y mujeres: 16,6 J/cm²).
4. Tratamiento adyuvante con retinoides (hombres: 38 % y mujeres: 21 %).

No se pudo demostrar diferencia estadísticamente significativa por sexos con respecto a las variables DTA (aunque la media en hombres es de 841,02 J/cm² y en mujeres 641,4 J/cm²) y número de sesiones (en hombres la media es de 63,07 sesiones y en mujeres de 54,46 sesiones).

Dentro del grupo de MF (71 pacientes) no pudieron demostrarse diferencias estadísticamente significativas entre sexos con respecto a las variables: edad media de inicio en PUVA, edad media en el diagnóstico, DTA media, número medio de sesiones, dosis máxima, tipo de piel y tratamientos adyuvantes.

De los pacientes con psoriasis, 198 (77,3 %) recibieron menos de 1.000 J/cm² y 58 pacientes (22,7 %) más de 1.000 J/cm². De los pacientes con MF, 37 (67,3 %) recibieron menos de 1.000 J/cm² y 18 (el 32,7 %) más de 1.000 J/cm². En total, 235 pacientes (75,6 %) recibieron menos de 1.000 J/cm² y 76 (24,4 %) más de 1.000 J/cm². Por sexos: 122 hombres (72,7 %) recibieron menos de 1.000 J/cm² y 45 (27,2 %) más de 1.000 J/cm²; en el caso de las mujeres, 113 (78,4 %) recibieron menos de 1.000 J/cm² y 31 (21,5 %) más de 1.000 J/cm².

Tabla 2. Valoración de diferentes parámetros en función del sexo y la enfermedad

En negrita aparecen los datos con diferencias estadísticamente significativas.
DTA: dosis total acumulada; MF: micosis fungoide.

No se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de más de 1.000 J/cm² y menos de 1.000 J/cm² en cuanto al tipo de enfermedad (psoriasis frente a MF), sexo y tipo de piel. Sí se pudieron evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos y la administración de tratamiento concomitante. De este modo, mientras que el 48,7% de los pacientes con DTA menor a 1.000 J/cm² lo había recibido, este porcentaje subía hasta el 62,3% en aquellos individuos con DTA superiores a los 1.000 J/cm². Analizando los tratamientos por separado, se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a MTX (el 15,6% de los pacientes reciben menos de 1.000 J/cm² y el 31,1% de 1.000 J/cm²), retinoides orales (el 20,7% de los pacientes reciben menos de 1.000 J/cm² y el 41,5% más de 1.000 J/cm²) y CyA (el 9,7% de los pacientes reciben menos de 1.000 J/cm² y el 27,2% más de 1.000 J/cm²), pero no se pudo demostrar con respecto al alquitrán, terapia UVB e interferón (tabla 3).

Discusión

En el trabajo presentado, la dermatosis tratada con mayor frecuencia fue la psoriasis, seguida del eccema palmo-plantar, circunstancia que coincide con el estudio sueco de Lindelöf et al⁷, aunque contrasta con los resultados del trabajo de Tran et al⁸, en Singapur, en donde el vitiligo representaba la primera causa de tratamiento. Este hecho subraya las diferencias en la prevalencia de estas dermatosis en distintos ámbitos geográficos. Mientras que en nuestro trabajo la MF supone un 8,1% de todas las patologías, en el estudio sueco sólo supone el 3% y en el de Singapur el 3,5%.

En cuanto a la diferencia entre PUVA tópico y sistémico, los datos en ambos trabajos son muy parecidos (tabla 4).

Si analizamos el sexo de los pacientes que se someten a PUVA, los datos de los dos estudios también son similares (49%/51% en el estudio sueco frente a 51%/49% en el nuestro), mientras que la edad media para el inicio de la terapia PUVA es ligeramente superior en nuestro trabajo (35-40 frente a 41,5 años).

El fototipo de piel sí presenta diferencias importantes en los dos estudios, posiblemente como reflejo de las diferencias poblacionales de los dos países (tabla 5).

Los datos referentes al número medio de sesiones y a la DTA de los pacientes con PUVA sistémico en comparación con los de otros países se recogen en la tabla 6.

Nuestro estudio y el de Singapur presentan una DTA y un número de sesiones mayor, posiblemente debido a la mayor proporción de fototipos de piel III y IV en estos dos estudios.

Teniendo en cuenta los datos aportados por nuestro estudio podemos concluir que un total de 41 dermatosis cutáneas diferentes se beneficiaron de la PUVAterapia en este

Tabla 3. Características del grupo en función de la dosis total acumulada

DTA: dosis total acumulada; MF: micosis fungoide.

Tabla 4. Diferencia entre PUVA tópico y sistémico en ambos trabajos

*Incluyen algunos pacientes con PUVA tópico + sistémico.

Tabla 5. Diferencias en el fototipo de piel en ambos estudios

*Sólo incluidos pacientes con psoriasis y micosis fungoide.

período de tiempo, siendo la psoriasis la dermatosis tratada con más frecuencia, seguida del eccema de manos, palmo-plantar y/o dishidrótico, tanto en hombres como en mujeres y en todos los años del estudio (1982-1996). En cuanto al PUVA sistémico, la segunda enfermedad en frecuencia es la MF. El diagnóstico de psoriasis en los hombres se hizo en edades mayores que en las mujeres (8 años

Tabla 6. Análisis compartativo de diferentes estudios

*Datos obtenidos de 412 pacientes con psoriasis y micosis fungoide. DTA: dosis total acumulada.

de media). Las mujeres iniciaron el tratamiento con PUVA a edades más tempranas que los hombres y para todas las enfermedades. El fototipo de piel más frecuente en nuestro estudio fue el III seguido del II y el IV, independientemente de la variable sexo.

Más de la mitad de los pacientes con psoriasis tratados con PUVA recibieron tratamientos adyuvantes. El tratamiento carcinogénico más frecuentemente empleado en los pacientes con psoriasis sometidos a PUVA fue el alquitrán, seguido de MTX. Los retinoides se administraron como tratamiento adyuvante más en varones, posiblemente debido a los efectos teratogénicos en mujeres. Los pacientes con más de 1.000 J/cm² de dosis total acumulada media recibieron mayor cantidad de tratamientos adyuvantes que los de menos de 1.000 J/cm², con una diferencia estadísticamente significativa.

Los pacientes con MF precisaron de una DTA media y un número de sesiones mayor que los pacientes con psoriasis. Sin embargo, la dosis máxima media fue menor en los pacientes con MF que en los pacientes con psoriasis. Las mujeres con psoriasis o MF en terapia PUVA recibieron menor número medio de sesiones y menor dosis total acumulada media que los hombres.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la psoriasis y la MF en cuanto a edad de inicio en

PUVA y edad de diagnóstico (mayor en la MF) y dosis máxima media (mayor en la psoriasis).

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Fitzpatrick TB, Pathak MA. Historical aspects of methoxsalen and other furocumarins. *J Invest Dermatol.* 1959;23:229-31.
2. El Mofty AM. A preliminary clinical report on the treatment of leukoderma with Ammi majus Linn. *J Roy Egypt Med Assoc.* 1948;31:651-5.
3. Mortazawi SAM, Oberste-Lehn H. Lichtsensibilisatoren und ihre therapeutischen Fähigkeiten. *Z Haut-Geschlkr.* 1973;48:1-9.
4. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and long wave ultraviolet light. *N Engl J Med.* 1974;291:1207-11.
5. Morison WL. Phototherapy and Photochemotherapy: an update. *Semin Cutan Med Surg.* 1999;18:297-306.
6. British Dermatology Group. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol.* 1994;130:246-55.
7. Lindelöf B, Sigurgeirsson B. PUVA treatment in Sweden. *Acta Derm Venerol.* 1992;Suppl 169:71:1-6.
8. Tran D, Kwok YK and Goh CL. A retrospective review of PUVA therapy at the National Skin Centre of Singapore. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2001;17:164-7.
9. Melski JW, Tanenbaum L, Fitzpatrick TB, Bleich HL, Parrish JA. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: A cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol.* 1977;68:328-35.
10. Hensler T, Wolff K, Hönigsmann H, Christophers E. The European PUVA study (EPS): Oral 8-methoxy psoralen photochemotherapy of psoriasis. A cooperative study among 18 European centers. *Lancet.* 1981;1:853-7.
11. Carrascosa JM. Fototerapia y fotoquimioterapia. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:259-84.