

Eficacia terapéutica del baño-PUVA en psoriasis

M.T. Rodríguez-Granados^a, M.J. Pereira-Rodríguez^b y F.L. Vázquez-Vizoso^c

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Medicina Preventiva. Complejo Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

^cServicio de Medicina Preventiva. Complejo Hospitalario de Pontevedra. España.

Resumen. *Introducción.* El baño de psoralenos (P) e irradiación con ultravioleta de onda larga (UVA), conocido como baño-PUVA, es útil en el tratamiento de la psoriasis con la ausencia de efectos adversos sistémicos y una menor dosis de UVA administrada. El objetivo de este trabajo es identificar las variables que influyen en la efectividad del tratamiento con baño-PUVA y el período de remisión, así como determinar aquellas que permitan predecir la recidiva; valorar la efectividad de la prueba de fototoxicidad cutánea (DFM), y comparar dos concentraciones del 8-metoxipsoraleno (8-MOP).

Pacientes y métodos. Se incluyeron 209 pacientes afectos de psoriasis en placas moderada-grave visitados en el período 1994-2000. Se realizó un estudio descriptivo de las características y resultados terapéuticos de la muestra estudiada, y un estudio de supervivencia valorando el tiempo libre de enfermedad tras una buena respuesta al tratamiento. El análisis de riesgos proporcionales permitió evaluar qué factores influyeron en el período de remisión.

Resultados. Los pacientes con mayor fotosensibilidad mostraron los mejores resultados terapéuticos ($p = 0,03$). El protocolo en que se realizó la DFM no supuso más fototoxicidad durante el tratamiento. La duración del período de remisión fue de 7 meses en el 50% de los pacientes. Aquellos pacientes que previamente realizaron terapia PUVA oral, y los que no consiguieron una reducción importante del *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), condicionaron un mayor riesgo de recidiva.

Conclusiones. Un PASI final reducido incrementa la duración del tiempo libre de lesiones.

Palabras clave: psoriasis, fotosensibilidad, fotoquimioterapia, baño-PUVA, eficacia terapéutica.

THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF PSORALEN-UV-A BATH THERAPY IN PSORIASIS

Abstract. *Introduction.* The use of psoralen baths with long-wave UV radiation, known as PUVA bath therapy, is useful in the treatment of psoriasis. The therapy is not associated with systemic adverse effects and the dose of UV-A radiation administered is lower. The objectives of this study aimed to identify the variables that influence the effectiveness of PUVA bath therapy and the duration of remission, as well as to determine factors that predict relapse. It also aimed to assess the effectiveness of a protocol using the minimal phototoxic dose and to compare two concentrations of 8-methoxypsoralen.

Patients and methods. Two hundred nine patients with moderate-severe plaque psoriasis attended between 1994 and 2000 were included in the study. The characteristics and therapeutic outcomes of the sample were recorded. Survival curves were plotted for the disease-free interval after a good response to treatment. A proportional hazard model was used to assess the factors that influence the duration of remission.

Results. Therapeutic outcomes were better in patients with greater photosensitivity ($p = 0.03$). Application of the minimal phototoxic dose protocol was not associated with greater phototoxicity during treatment. The

median duration of remission was 7 months. Those patients who had previously undergone oral PUVA therapy and those who did not achieve a substantial reduction in the psoriasis area and severity index (PASI) score were at greater risk of relapse.

Conclusions. A lower final PASI extended the lesion-free period.

Key words: psoriasis, photosensitivity, photochemotherapy, psoralen-UV-A bath therapy, therapeutic effectiveness.

Correspondencia:

María Teresa Rodríguez-Granados.
Servicio de Dermatología.
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.
Facultad de Medicina.
Universidad de Compostela.
15707 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
trgranados@mun-do-r.com

Aceptado el 21 de julio de 2008.

Este artículo es el fruto de la tesis doctoral de María Teresa Rodríguez Granados, titulada «Eficacia terapéutica del baño-PUVA en psoriasis: Primer estudio en la Comunidad Autónoma de Galicia».

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica, recidivante, cuya incidencia en España es del 1,17-1,43%, y permite estimar que 470.000-570.000 personas, de un total de 40 millones de habitantes, tienen psoriasis¹.

La década de los setenta del siglo xx supone el inicio de la fotoquimioterapia sistémica, con el 8-metoxipsoraleno (8-MOP) oral e irradiación con ultravioleta de onda larga (UVA), suministrada por fuentes de emisión de alta intensidad y definida con el acrónimo PUVA². Como alternativa a la terapia PUVA oral comienza a utilizarse en los países nórdicos una nueva modalidad de fotoquimioterapia tópica denominada baño-PUVA³, en la que la irradiación UVA se sigue tras un baño que contiene psoralenos diluidos en el agua a una temperatura adecuada para que el paciente permanezca durante un tiempo y posibilite la aplicación homogénea del psoraleno, y de este modo tratar grandes superficies afectas. Desde entonces se ha reconocido su importancia como un instrumento terapéutico eficaz en la psoriasis^{4,5}.

El Grupo Español de Psoriasis establece la gravedad en función del PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), de tal forma que en los pacientes con un PASI > 10, o con una superficie cutánea afecta por encima del 10 %, define una forma de psoriasis moderada-grave. Recientemente, Schmitt et al evaluaron la gravedad de la psoriasis en placas en función del valor del PASI⁶. Con respecto a la idoneidad del uso de la fotoquimioterapia en la psoriasis, el Grupo Español de Fotobiología (GEF) considera al PUVA oral el tratamiento de primera elección en la psoriasis en placas grave, o sea, con un PASI > 20, y de extensión moderada (PASI 10-20) que no respondan al tratamiento tópico⁷. En el baño-PUVA se ha empleado en pacientes con un PASI \geq 10⁸.

Este estudio pretende evidenciar la efectividad que esta modalidad terapéutica ofrece a pacientes afectos de una psoriasis en placas, identificando las variables que pudieran modificar la respuesta terapéutica. En el seguimiento, y tras la finalización del tratamiento, se evalúan aquellos factores que influyen en el período de remisión e incrementan la recidiva.

Pacientes y método

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo, con un análisis descriptivo de las características personales de los pacientes y de los resultados terapéuticos; un análisis de supervivencia para valorar el tiempo libre de enfermedad al finalizar el tratamiento, y un análisis de riesgos proporcionales para evaluar las variables que influyeron en la recidiva.

Pacientes y ámbito del estudio

Se estudiaron 209 pacientes durante 72 meses (1994-2000). En este período se realizaron 247 tratamientos en la Unidad de Fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital Provincial de Pontevedra. Se incluyeron a todos los pacientes afectos de psoriasis en placas con un PASI > 10, excluyéndose aquellos que recibieron fototerapia combinada o presentaron otras formas clínicas.

El período de lavado se establecía con la supresión, 15 días antes, de terapia tópica con corticoides, derivados de la vitamina D y retinoides; un mes en el caso de tratamiento sistémico con metotrexato o retinoides y tres meses en los que habían recibido distintas modalidades de fototerapia: terapia PUVA oral, baño-PUVA, UVB, así como ciclosporina. A ningún paciente se le había administrado previamente terapia biológica.

El período de seguimiento se inició a partir de la última sesión, entrando aquellos pacientes que consiguieron una reducción del PASI > 50 %. La recidiva fue la fecha en que presentaron un brote de psoriasis con un PASI \geq 50% del PASI basal. En los pacientes que no recidivaron la fecha de finalización fue el 1 de julio de 2002. En los pacientes perdidos por otras causas, como el cambio de domicilio o fallecimiento, la fecha correspondió al último día de consulta.

Procedimiento terapéutico

Antes de iniciar el tratamiento, un grupo de pacientes realizó la prueba de fototoxicidad cutánea (DFM), para lo que recibieron un baño de 8-MOP con una de las dos concentraciones establecidas (0,5 y 3,75 mg/l), durante 15 minutos y a una temperatura entre 37-42 °C. A continuación se irradiaron 5 áreas de una zona no expuesta de nalgas de 2 x 2 cm de diámetro con UVA suministrada por un PUVA 180L (Waldmann, Alemania), con una irradiancia = 10 mW/cm² y un espectro de emisión entre 315-400 nm, siendo el espectro máximo a 365 nm. La dosis (J/cm²) que inducía un eritema perceptible y de contornos nítidos definía la DFM. La dosis inicial fue determinada por la DFM o el fototipo y los incrementos se hicieron según la dosis previa (tabla 1). Los pacientes recibieron dos o tres sesiones a la semana y se supervisaron una vez a la semana, o en el momento en que presentasen alguna reacción secundaria. La respuesta terapéutica fue medida en función de la reducción del PASI, de tal forma que los pacientes que no consiguieron mejoría (reducción del PASI inicial < 30%) formaron parte del grupo de mala respuesta conjuntamente con aquellos que empeoraron durante el tratamiento. Los pacientes que obtuvieron buena respuesta (reducción del PASI \geq 30%) fueron clasificados en tres categorías: moderada, buena y excelente (tabla 2).

Tabla 1. Dosis inicial e incrementos según se determine o no la DFM

		Dosis inicial (J/cm ²)	Incrementos por sesión o cada dos sesiones
DFM	II	20% DFM	20% dosis previa
	III-IV	30% DFM	30% dosis previa
Fototipo	II-III	0,25	50% dosis previa
	IV	0,5	50% dosis previa

DFM: dosis fototóxica mínima.

Tabla 2. Reducción del PASI al final del tratamiento*

Buena respuesta	30-< 60 %	60-< 90 %	90-100 %
	Moderada	Buena	Excelente

*Según Gómez M et al⁸.

En la preparación del baño se utilizó el 8-MOP cristalino (Metoxsaleno USP) suministrado por Roic Farma, S.A. (Barcelona, España). En el Servicio de Farmacia prepararon una solución de 8-MOP al 1%: 90% de alcohol de 96° y 10% de propilenglicol. Para la obtención de la concentración de 3,75 mg/l se diluyeron 45 ml de una solución de 8-MOP al 1% en 120 l de agua del baño. Para conseguir 0,5 mg/l el volumen fue de 6 ml en el mismo volumen de agua.

La fuente de emisión utilizada para el tratamiento se suministró a través de una cabina de fototerapia convencional (PUVA-6001, Waldmann, Alemania) equipada con 62 tubos Sylvania FR74 T12/PUVA, irradiancia = 12-14 mW/cm², con un espectro de emisión continuo entre 320-390 nm y emisión máxima a 365 nm. Los pacientes portaron gafas de protección UV dentro de la cabina, y los varones protección de la región genital con ropa interior negra.

En cuanto a las reacciones secundarias inherentes al tratamiento (eritema, prurito, xerosis, lentigos, edema y dolor), los pacientes con prurito recibieron un antihistamínico H₁ y en función de la respuesta se interrumpía o no el tratamiento hasta su remisión. En el caso del eritema fototóxico se suprimieron las sesiones hasta conseguir una mejoría, y, según el número de sesiones no recibidas, la siguiente sesión comenzaba con la dosis previa, el 25 o el 50%, respectivamente. Si la interrupción se prolongaba 4 o más sesiones, el tratamiento se reiniciaba. Aunque no hubo un límite, si apreciábamos que después de recibir varias sesiones no se evidenciaba una mejoría en el transcurso de una semana, el tratamiento finalizaba, lo mismo que en el caso de presentarse una reacción fototóxica importante.

VARIABLES ESTUDIADAS DURANTE EL TRATAMIENTO

Las variables fueron edad en años (diferencia entre la fecha de inicio del tratamiento y la fecha de nacimiento), género, fototipo, edad al diagnóstico (diferencia entre la fecha del diagnóstico y la fecha de nacimiento), años de evolución (diferencia entre la fecha de inicio del tratamiento y la fecha del diagnóstico), antecedentes familiares, tratamiento previo con PUVA oral, realización de la DFM, dosis inicial en función del valor de la dosis fototóxica mínima o fototipo de los pacientes, concentración del 8-MOP, PASI inicial, número semanal de sesiones, número total, dosis máxima, dosis total acumulada (DTA), reacciones secundarias y PASI final.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar la normalidad de las variables cuantitativas. En el análisis bivariado se usó la t de Student en la comparación de medias, y la prueba de Ji cuadrado y la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. El análisis de supervivencia se hizo mediante el método de Kaplan-Meier. Para las variables cualitativas con dos categorías se utilizó la comparación de curvas de supervivencia mediante la prueba de Mantel-Haenszel (logrank). Para valorar los riesgos ajustados se empleó el método de riesgos proporcionales de Cox. La variable dependiente fue el tiempo libre de enfermedad. Como variables independientes se incluyeron las que tuvieron significación estadística ($p < 0,05$) en el análisis bivariado, o con relevancia clínica. Para la realización de las mismas se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 209 pacientes en el estudio; en la tabla 3 se recoge la descripción de las características personales.

Las mujeres fueron diagnosticadas a una edad más precoz con respecto a los varones, estando al límite de la significación ($p = 0,05$). No hubo diferencia en cuanto al sexo en la evolución de la enfermedad ($p = 0,86$), o en la edad al inicio del tratamiento ($p = 0,06$).

El PASI inicial no fue diferente según el sexo ($p = 0,08$), así como tampoco el PASI final conseguido en hombres y mujeres ($p = 0,54$). El 68,9% logró una respuesta excelente.

Con respecto a las características del tratamiento, en la tabla 4 describimos las variables que se manejaron. La prueba de fototoxicidad se realizó en idéntica proporción en cada uno de los fototipos ($p = 0,44$).

Tabla 3. Características demográficas de los 209 pacientes

Características	Número de pacientes (%)
Sexo	
Varones	119 (56,9)
Mujeres	90 (43,1)
Edad (años)	
Media (DE)	44,20 (15,32)
Edad al diagnóstico (años)	
Media (DE)	26,09 (15,58)
Años de evolución	
Media (DE)	18,11 (11,39)
Fototipo	
II	45 (21,5)
III	125 (59,8)
IV	39 (18,7)
Antecedentes familiares	
Sí/no	128 (61,2)/81 (38,8)
PUVA oral previo	
Sí/no	82 (39,2)/127 (60,8)
N.º baño-PUVA previo	
0	133 (63,6)
1	48 (23,0)
2	16 (7,7)
3	8 (3,8)
4	4 (1,9)

DE: desviación estándar.

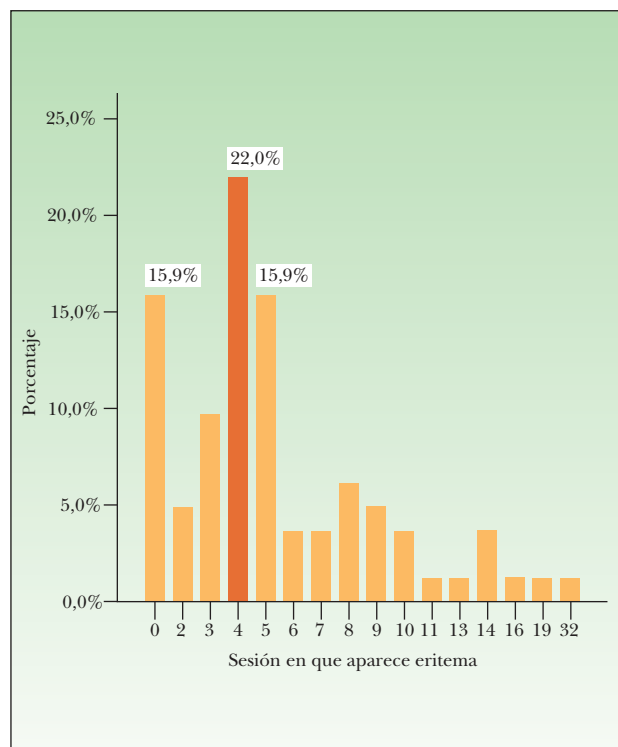


Figura 1. Sesión en que aparece el eritema.

Tabla 4. Características del tratamiento

Características de tratamiento	Número (%)
PASI inicial	
Media (DE)	25,79 (8,59)
DFM	
Sí/no	88 (42,1)/121 (57,9)
Concentración del psoraleno	
3,75 mg/l	153 (73,2)
0,5 mg/l	56 (26,8)
Dosis inicial por fototipo (J/cm ²)	
Media (DE)	0,46 (0,37)
Dosis inicial por DFM (J/cm ²)	
Media (DE)	3,14 (1,32)
Dosis máxima (J/cm ²)	
Media (DE)	6,97 (4,47)
Dosis total acumulada	
Media (DE)	68,03 (53,32)
Sesiones semanales	
2 sesiones	57 (27,3)
3 sesiones	152 (72,7)
Sesiones totales	
Mediana (rango)	18 (2-42)
Reacciones secundarias, sí/no	
Eritema, sí/no	118 (56,5)/91 (43,5)
Prurito, sí/no	69 (33,0)/140 (67,0)
Xerosis, sí/no	67 (32,1)/142 (67,9)
Lentigo, sí/no	33 (15,8)/176 (84,2)
Edema, sí/no	15 (7,2)/194 (92,8)
Dolor, sí/no	10 (4,8)/199 (95,2)
PASI final	
Media (DE)	7 (3,3)/202 (96,7) 4,5 (11,34)

DE: desviación estándar; DFM: dosis fototóxica mínima.

Las reacciones secundarias aparecieron en el 55,7%, a diferencia del 44,3% que no tuvo ningún efecto adverso. Se presentaron más frecuentemente en los fototipos bajos ($p = 0,03$); los pacientes con fototipo II las presentaron en un 71,1%, los fototipos III tuvieron reacciones secundarias en el 49,6% y los fototipos IV en un 61,5%. El riesgo relativo (RR) de presentar reacciones secundarias del fototipo II frente al fototipo III fue 1,43 (IC 95%: 1,11-1,85), el RR del III frente al IV fue 0,81 (IC 95%: 0,59-1,09), y de los II-IV fue 1,16 (IC 95%: 0,85-1,58). El eritema fototóxico fue el efecto adverso más frecuente (33,0%), seguido del prurito (32,1%), coincidiendo ambos en la cuarta sesión (figs. 1 y 2). Los lentigos se evidenciaron en 15 pacientes (7,2%), el edema del PUVA lo presentaron 10 pacientes (4,8%) con un valor PASI inicial, a excepción de uno, superior a 20. Siete pacientes (3,3%) tuvieron dolor cutáneo, acompañando al eritema en 6 de ellos. Los pacientes a los que se les determinó la prueba de fototoxicidad presentaron más reacciones adversas ($p = 0,03$), pero

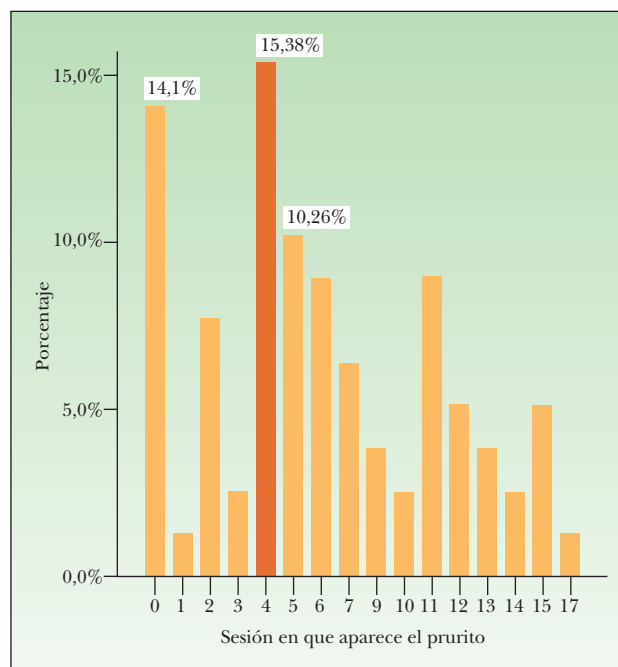


Figura 2. Sesión en que aparece el prurito.

Tabla 5. Características personales del grupo de pacientes que hizo la prueba de fototoxicidad cutánea con ambas concentraciones

	DFM + 0,5 mg/l	DFM + 3,75 mg/l	p
Número (%); varones: mujeres	48 (23); 31:17	40 (19,1); 24:16	0,65
Fototipo: II; III; IV	7; 32; 9	9; 25; 6	0,60
Edad al inicio del tratamiento (DE)	44,12 (14,7)	44,8 (14,37)	0,82
Edad al diagnóstico (DE)	25,21 (14,53)	23,77 (13,15)	0,62
Años evolución (DE)	18,90 (10,53)	21,03 (11,49)	0,36
Antecedentes familiares: sí/no	30/18	27/13	0,62
PUVA oral previo: sí/no	21/27	12/28	0,18
Nº baño-PUVA previo: 0; 1; 2; 3; 4	25; 12; 4; 4; 3	25; 9; 3; 2; 1	0,33
PASI inicial (DE)	28,87 (9,02)	29,78 (9,93)	0,65

DE: desviación estándar; DFM: dosis fototóxica mínima.

solo tuvieron significación estadística el prurito ($p = 0,00$) y la xerosis ($p = 0,00$).

Se analizaron los pacientes que hicieron la prueba de la DFM en función de la concentración utilizada (3,75 y

0,5 mg/l de 8-MOP). En la tabla 5 describimos el número de pacientes que correspondía a cada grupo, así como la significación estadística con las distintas variables personales. En el análisis con las variables del tratamiento observamos que la dosis fototóxica mínima no fue significativamente menor con la mayor concentración ($p = 0,11$), sin embargo, la dosis inicial de UVA fue más elevada con el protocolo a la concentración de 0,5 mg/l ($p = 0,01$), sin diferencia en la dosis total acumulada de UVA ($p = 0,54$) y en el número total de sesiones ($p = 0,32$). Las reacciones secundarias aparecieron en 29 pacientes (50,9%) del grupo con la menor concentración, y en 28 (49,1%) del grupo que utilizó la máxima concentración, con una $p = 0,34$. El eritema no tuvo diferencias significativas con las distintas concentraciones ($p = 0,08$), se presentó de promedio en la sesión 6,74 (desviación estándar [DE] = 4,85) en el grupo con la concentración de 3,75 mg/l, mientras que en el otro grupo fue evidente en la sesión 3,67 (DE = 2,55), con significación estadística ($p = 0,02$). También el prurito apareció más tarde en el grupo con la máxima concentración (sesión: 8,42) y en la sesión 6,55 del grupo con la mínima concentración utilizada ($p = 0,17$).

Consiguieron una buena respuesta 194 pacientes (93,3%), 14 pacientes (6,7%) tuvieron un empeoramiento o no lograron una reducción del PASI $\geq 30\%$, y un paciente abandonó el tratamiento. Los pacientes que fueron diagnosticados a una edad más temprana lograron mejores resultados terapéuticos sin llegar a tener significación estadística ($p = 0,08$). El grupo de pacientes que presentó un umbral más bajo en la prueba de fototoxicidad cutánea obtuvo una mejor respuesta ($p = 0,03$). No hubo diferencia en la respuesta en función de la gravedad de la psoriasis ($p = 0,33$). En los subgrupos estudiados vimos cómo la reducción del PASI fue más elevada en el grupo que realizó el baño a la mayor concentración, aunque sin significación estadística ($p = 0,09$). La respuesta al tratamiento fue similar en ambos grupos ($p = 0,44$).

Analizando la respuesta terapéutica con las características de los pacientes, constatábamos una peor respuesta en el grupo que previamente hizo terapia PUVA oral ($p = 0,01$), siendo el RR = 4,24 (IC 95%: 1,16-19,05).

Las reacciones secundarias fueron más frecuentes en los que no respondieron al tratamiento ($p = 0,02$), RR = 5,09 (IC 95%: 1,08-47,69). El eritema se presentó más frecuentemente y antes en los que tuvieron una mala respuesta ($p = 0,30$). También el prurito fue más precoz en el grupo de mala respuesta ($p = 0,01$) (fig. 3).

En el seguimiento se incluyeron 187 pacientes (108 varones y 79 mujeres). Los pacientes que consiguieron una reducción del PASI superior al 50% fueron: 38 con fototipo II, 116 pacientes con fototipo III y 33 con fototipo IV.

La figura 4 representa el tiempo, en días, que los pacientes permanecieron en remisión. La mediana del tiempo sin recidiva fue de 209 días (IC 95%: 174-244). El 75% de los

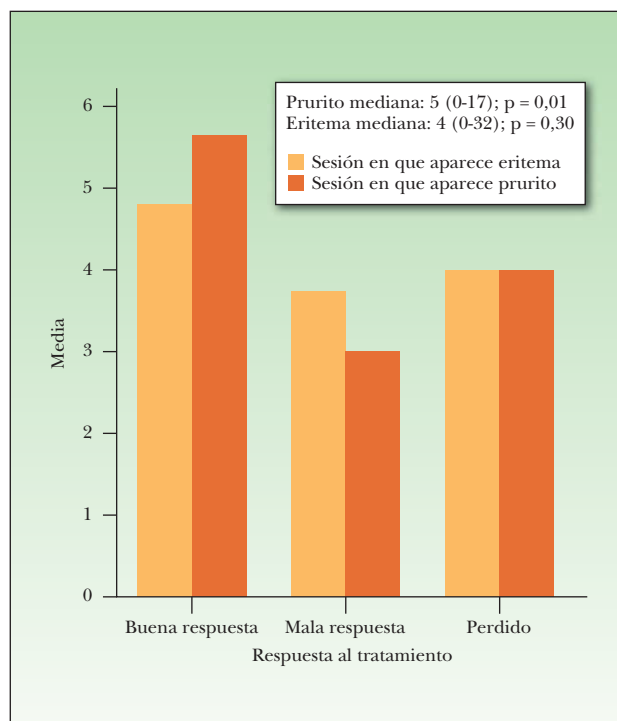


Figura 3. Relación de la respuesta terapéutica con el momento en que se presenta el eritema y el prurito.

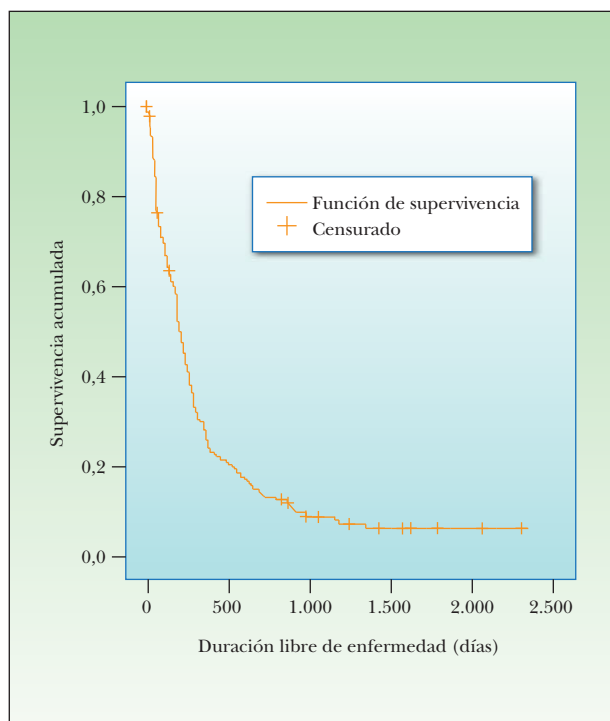


Figura 4. Curva de supervivencia de los 187 pacientes en seguimiento.

pacientes estuvo libre de enfermedad al menos 73 días. Sólo el 25% superó los 376 días.

Se comprobó que los varones presentaron una menor supervivencia que las mujeres, con significación estadística ($p = 0,01$) representada en la figura 5.

Analizando la supervivencia en función de que previamente recibieran terapia PUVA oral, comprobamos cómo en el grupo que sí lo hizo los días en remisión se acortaron ($p = 0,00$) (fig. 6).

En el modelo de riesgos proporcionales de Cox se incluyeron las variables que tuvieron significación estadística en el análisis bivariado (sexo, edad al diagnóstico, terapia PUVA oral previa, reacción secundaria, eritema, PASI final). El resultado obtenido acerca de las variables que modificaron significativamente el riesgo de recaer fue: haber realizado con anterioridad tratamiento PUVA oral y el valor del PASI final. Los pacientes que fueron tratados previamente con PUVA oral tuvieron un incremento de la recidiva en un 63,2%, estando este aumento entre el 18,3 y el 125,2%. En el caso del PASI final, por cada unidad a mayores del PASI, el riesgo de recaer se incrementó un 12,7% (IC 95%: 1,067-1,191) (tabla 6).

Discusión

El baño-PUVA es considerado una modalidad terapéutica eficaz en la psoriasis con resultados equiparables a los de la

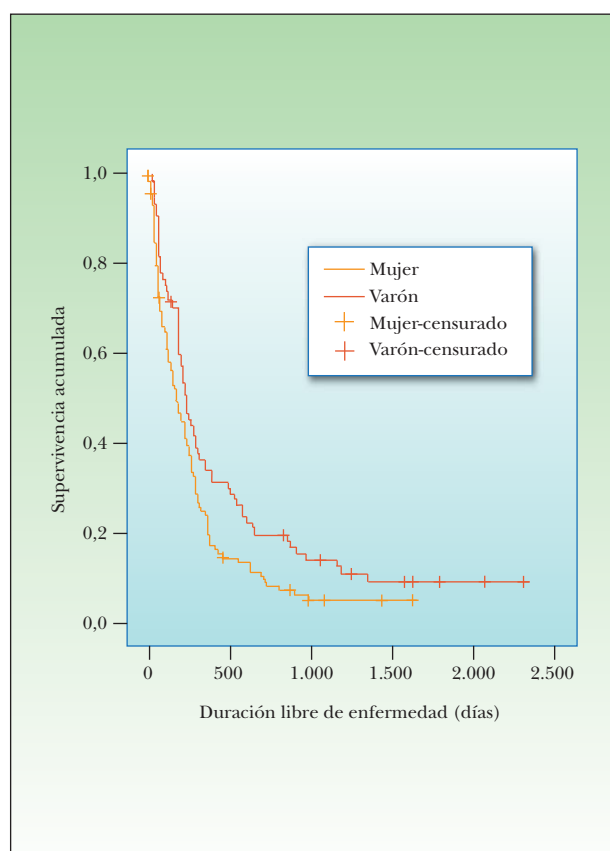


Figura 5. Curva de supervivencia por género.

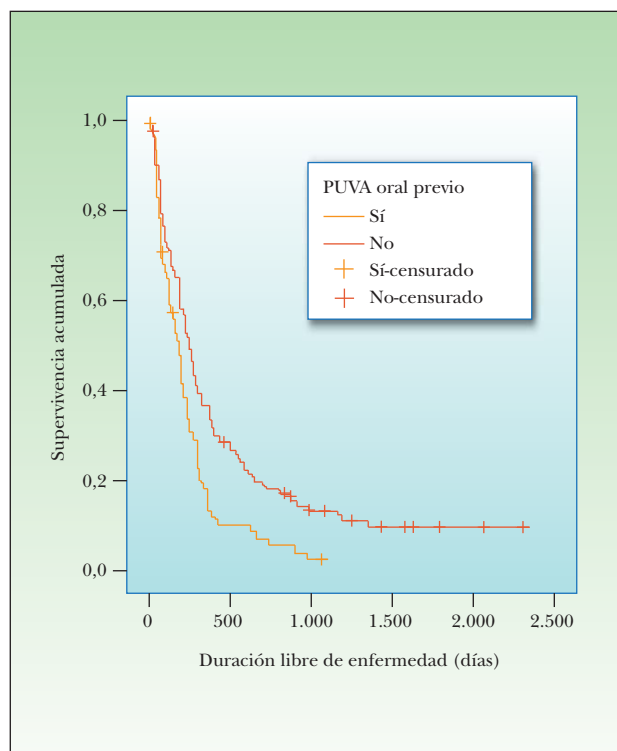


Figura 6. Curva de supervivencia en función de haber recibido previamente terapia PUVA oral.

Tabla 6. Variables predictoras de recidiva (riesgos proporcionales de Cox)

	Exp (B)	Significación	IC 95% para Exp (B)	
			Inferior	Superior
PUVA oral	1,632	0,003	1,183	2,252
PASI final	1,127	0,000	1,067	1,191

terapia PUVA oral⁹. El Grupo Británico de Fotodermatología (GBF), en un documento publicado en 2000, confirma que todos los estudios comparativos de la terapia PUVA oral y baño-PUVA convergen en una eficacia similar¹⁰.

No obstante, determinados aspectos del procedimiento como la influencia que pudiera tener la concentración del 8-MOP en el agua del baño, la temperatura, la duración del baño, el intervalo que debiera transcurrir desde la finalización del baño hasta la exposición a la radiación UVA, o si es menester o no la determinación de la prueba de fototoxicidad, continúan investigándose.

El fototipo predominante en nuestro estudio fue el fototipo III de Fitzpatrick. Observamos una alta incidencia de antecedentes familiares de psoriasis, representando el 61,2%. En la literatura, una historia familiar positiva osciló entre 4,4 y 90,9%¹¹. Con respecto a estudios realizados en

nuestro país, Ferrándiz et al encontraron un 40,7%¹², porcentaje bastante más reducido que el conseguido en nuestro trabajo y que probablemente represente la incidencia real en nuestra comunidad autónoma.

La psoriasis puede manifestarse a cualquier edad, sin embargo, la edad del diagnóstico sería difícil de establecer ya que dependería de lo que recuerda el paciente. Hay un trabajo realizado en España¹² que determinó la edad al diagnóstico a los 29,1 años de promedio, cifra que se aproxima a la media conseguida en este trabajo (26,0 años). Nuestros pacientes, en el momento en que recibieron el tratamiento, llevaban una media de 18,1 años con la enfermedad, con formas graves de psoriasis definidas por un PASI basal superior a 20. Parece que tanto la edad precoz al diagnóstico como los años de evolución favorecerían estas formas más graves. Estos resultados fueron concordantes con los postulados de Henseler y Christophers, que confirmaron la interrelación existente entre los años de evolución y la expresión de la enfermedad¹³, coincidentes además con el estudio de Ferrándiz et al al observar una psoriasis grave en aquellos pacientes diagnosticados antes de los 30 años y, por lo tanto, portadores de una enfermedad de larga evolución¹².

En nuestro estudio evidenciamos que, independientemente de la gravedad, los pacientes respondieron de forma similar al tratamiento. Resultados idénticos fueron observados por Yones et al con la terapia PUVA oral, ya que sus pacientes consiguieron una respuesta similar indistintamente de la afectación al inicio del tratamiento¹⁴. Quisiéramos destacar este hallazgo porque estaríamos en disposición de argumentar que la reducción del PASI con las modalidades del PUVA (terapia PUVA oral y baño-PUVA) sería independiente de la gravedad de la psoriasis.

En nuestro trabajo la prueba de fototoxicidad no se realizó en todos los pacientes porque cronológicamente no estaba incluida en el protocolo anterior a 1998. A partir de este año se comenzó a determinar la prueba de la DFM en nuestro Servicio, animados por los grupos de expertos que elogiaban las ventajas de su uso¹⁵. La discrepancia manifiesta entre el fototipo y el umbral del eritema para UVB, UVA y PUVA viene siendo discutida desde hace años¹⁶, y se ha aceptado que el fototipo no es un fiel indicador de la fotosensibilidad como para ser utilizado en la dosificación del baño-PUVA^{10,17,18}. En esta modalidad la determinación de la DFM es fundamental¹⁹, y a lo largo de estos años su empleo se ha ido generalizando a pesar de que demanda más personal y tiempo^{10,20}. Recientemente, autores finlandeses confirmaron que la prueba es crucial para establecer la dosis inicial de UVA e incluso mejorar la respuesta terapéutica²¹. El incremento de la fotosensibilidad, peculiar a esta modalidad, no se ha podido vaticinar ni por el fototipo ni por las demás características fenotípicas del paciente^{18,22}.

En nuestro estudio hubo dos grupos homogéneos que realizaron la prueba con ambas concentraciones del 8-MOP. Los pacientes que utilizaron la máxima concentración del psoraleno lograron una dosis inicial disminuida, corroborando la correlación directa existente entre la concentración del psoraleno y la fotosensibilidad²³⁻²⁵. Además, el grupo de pacientes con la concentración más alta consiguió un PASI final más reducido que, aunque no tuvo significación estadística ($p = 0,09$), podría apoyar los resultados de publicaciones previas que sí correlacionaron la concentración del psoraleno con la obtención de una reducción significativa del PASI basal²⁶.

De gran trascendencia fue evidenciar que los pacientes con el umbral para la prueba de fototoxicidad disminuido y, por tanto, con una fotosensibilidad incrementada, son los que consiguieron una mejor respuesta terapéutica; este resultado corroboró una vez más la evidencia de que existe una correlación directa entre fotosensibilidad y respuesta eficaz confirmada por otros autores^{21,27-29}.

Un factor que en nuestro estudio influyó negativamente en la respuesta terapéutica fue haber recibido terapia PUVA oral, resultado opuesto al único trabajo publicado en el que no se apreció repercusión alguna de esta variable en la eficacia¹⁴.

La dosis total acumulada fue elevada con respecto a otros trabajos^{17,21,26}. Sin embargo, el número total de sesiones fue similar tanto con el protocolo en función del fototipo, como aquel otro cuya dosis inicial estuvo basada en la prueba de fototoxicidad. Estos resultados coincidieron con estudios previos, indistintamente de la determinación de la dosis inicial de UVA según el fototipo⁸, o la DFM²⁰. No encontramos en la literatura trabajos que hayan sugerido un número correcto de sesiones totales para obtener mayor eficacia terapéutica; Cooper et al observaron cómo un número de sesiones superior a 20 incrementó la DTA²⁰, incluso una cifra superior indicaría mala respuesta terapéutica³⁰.

Las reacciones secundarias influyeron negativamente en la respuesta, de ellas el eritema fototóxico representó el efecto adverso más frecuente, coincidente con hallazgos previos³¹. De gran importancia fue evidenciar su influencia en la respuesta terapéutica, aunque con una significación límite ($p = 0,07$), siendo el único efecto adverso capaz de impedir la finalización del tratamiento en el tiempo adecuado o sin la eficacia esperada. No hemos encontrado en la literatura ningún trabajo sobre la influencia del eritema fototóxico del baño-PUVA en la eficacia terapéutica. Hemos corroborado que este efecto adverso se presentó precozmente en las primeras sesiones, debido a respuestas fototóxicas retardadas y aditivas³², y por lo tanto incrementándose su presencia en los primeros 5 tratamientos^{19,31,33}. Observamos que cuanto más precoz se presentaba, la eficacia terapéutica se ensombrecía, ocurriendo lo mismo con el prurito, aunque en este caso sí hubo significación esta-

dística. La presentación simultánea de ambas reacciones conjuntamente con el dolor cutáneo nos sugirió que al igual que el eritema, el prurito y el dolor durante el tratamiento podrían explicarse a través de un mecanismo de fotosensibilidad³⁴. Confirmamos cómo el eritema apareció más frecuentemente en los fototipos II, representando un factor de riesgo con respecto a los fototipos III^{35,36}. Es este grupo de pacientes (II) el que debería utilizar la prueba de fototoxicidad para evitar el eritema³⁷.

Habiendo confirmado que la determinación de la prueba de fototoxicidad en esta modalidad de fotoquimioterapia no incrementó el eritema, y a la vista de lo publicado hasta ahora, creemos sin duda que su empleo en el baño-PUVA está plenamente justificado.

Con respecto a las tasas de blanqueamiento publicadas, y tomando como referencia nuestro estudio en el que se consiguió en un 68,9% de los pacientes, evidenciamos que Vongthongsri et al, con la máxima concentración de 8-MOP, lograron un 76%²⁶, mientras que autores españoles obtuvieron un porcentaje del 57%⁸, y grupos ingleses un 61%³⁰ y un 85%³³.

En el seguimiento realizado, el 50% de nuestros pacientes permaneció en remisión alrededor de 7 meses. Según las revisiones realizadas en la literatura, la media de la remisión en los pacientes que hicieron baño-PUVA osciló entre 4⁴, 8⁹ y 12 meses³⁸. En comparación con la terapia PUVA oral observamos que no existe una gran diferencia, así Collins et al observaron una remisión de 12 meses de promedio³⁹, Karrer et al de 6 meses⁹ y Yones et al de 8 meses¹⁴.

Comprobamos cómo la realización previa de la terapia PUVA oral redujo el tiempo de remisión e incrementó el riesgo de recidiva. También el sexo masculino se asoció con menor tiempo de remisión, sin tener una clara explicación. El blanqueamiento o cada unidad de menos en el valor del PASI final contribuyó a que los pacientes tuvieran una menor recidiva, resultado excepcional no recogido en la literatura consultada. Como conclusión final, decir que una respuesta terapéutica excelente contribuiría a que los pacientes permanecieran más tiempo en remisión sin requerir ninguna terapia.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:20-3.
2. Parrish J, Fitzpatrick T, Tanenbaum L, Pathak M. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and long-wave ultraviolet light. *N Engl J Med*. 1974;291:1207-11.

3. Fischer T, Alsins J. Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps. *Acta Derm Venereol.* 1976;56:383-90.
4. Väättäinen N, Hannuksela M, Karvonen J. Long-term local trioxsalen photochemotherapy in psoriasis. *Dermatology.* 1981;163:229-31.
5. Lauharanta J, Geiger J. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 1989;121:107-12.
6. Schmitt J, Gottfried W. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology.* 2005;210:194-9.
7. Carrascosa J, 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;96:635-58.
8. Gómez M, Pérez B, Harto A, De Misa R, Ledo A. 8-MOP bath PUVA in the treatment of psoriasis: Clinical results in 42 patients. *J Dermatol Treat.* 1996;7:11-2.
9. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M, Szeimies RM. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology.* 2001;202:108-15.
10. Halpern S, Anstey A, Dawe R, Diffey B, Farr P, Ferguson J, et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol.* 2000;142:22-31.
11. Farber E, Nall L, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol.* 1974;109:207-11.
12. Ferrándiz C, Pujol R, García-Patos V, Bordas X, Smandía J. Psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:867-73.
13. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;15:450-6.
14. Yones S, Palmer R, Garibaldinos T, Hawk J. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol.* 2006;142:836-42.
15. Von Kobyletzki G, Hoffmann K, Kerschler M, Altmeyer P. Plasma levels of 8-methoxypsoralen following PUVA-bath photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1998;14:136-8.
16. Cox N, Farr P, Diffey B. A comparison of the dose-response relationship for psoralen-UVA erythema and UVB erythema. *Arch Dermatol.* 1989;125:1653-7.
17. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Honigsmann H, Zane C, De Panfilis G. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology.* 1994;189:256-9.
18. Reuther T, Gruss C, Behrens S, von Kobyletzki G, Neumann N, Lehmann P, et al. Time course of 8-methoxypsoralen-induced skin photosensitization in PUVA-bath photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1997;13:193-6.
19. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Carlino A, Honigsmann H, De Panfilis G. Phototesting and phototoxic side effects in bath PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:657-9.
20. Cooper E, Herd R, Priestley G, Hunter J. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:111-4.
21. Schiener R, Behrens-Williams S, Pillekamp H, Peter R, Kerschler M. Does the minimal phototoxic dose after 8-methoxypsoralen baths correlate with the individual's skin phototype? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2001;17:156-8.
22. Bilslund D, Dawe R. Ultraviolet phototherapy and photochemotherapy of skin disease. En: Ferguson J, Dover J, editors. *Photodermatology.* London: Manson Publishing; 2006. p. 113-24.
23. Tegeder I, Bräutigam L, Podda M, Meier S, Kaufmann R, Geisslinger G, et al. Time course of 8-methoxypsoralen concentrations in skin and plasma after topical (bath and cream) and oral administration of 8-methoxypsoralen. *Pharmacol Ther.* 2002;71:153-61.
24. Kappes U, Barta U, Merkel U, Balogh A, Elsner P. High plasma levels of 8-methoxypsoralen following bath water delivery in dermatological patients. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003;16:305-12.
25. Tanew A, Kipfelsperger T, Seeber A, Radakovic-Fijan S, Hönigsmann H. Correlation between 8-methoxypsoralen bath-water concentration and photosensitivity in bath-PUVA treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:638-42.
26. Vongthongsri R, Konschitzky R, Seeber A, Treitl C, Hönigsmann H, Tanew A. Randomized, double-blind comparison of 1 mg/L versus 5 mg/L methoxsalen bath-PUVA therapy for chronic plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:627-31.
27. Degitz K, Plewig G, Röcken M. Rapid decline in photosensitivity after 8-methoxypsoralen bathwater delivery. *Arch Dermatol.* 1996;132:1394-5.
28. Neumann N, Kerschler M, Ruzicka T, Lehmann P. Evaluation of PUVA bath phototoxicity. *Acta Derm Venereol.* 1997;77:385-7.
29. Dolezal E, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Correlation between bathing time and photosensitivity in 8-methoxypsoralen (8-MOP) bath PUVA. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000;16:183-5.
30. Collins P, Rogers S. Bath-water delivery of 8-methoxypsoralen therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:165-7.
31. Koulu L, Jansén C. Skin phototoxicity variations during repeated bath PUVA exposures to 8-methoxypsoralen and trimethylpsoralen. *Clin Exp Dermatol.* 1984;9:64-9.
32. Schempp C, Schöpf E, Simon J. Phototesting in bath-PUVA: marked reduction of 8-methoxypsoralen (8-MOP) activity within one hour after an 8-MOP bath. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1996;12:100-2.
33. Lowe N, Weingarten D, Bourget T, Moy L. PUVA therapy for psoriasis: Comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:754-60.
34. Hönigsmann H, Tanew A, Ruzicka T, Morison W. Photo (chemo) therapy for psoriasis. En: Krutmann J, Hönigsmann

- H, Elmetts C, Bergstresser P, editors. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. 1st ed. Berlin: Springer; 2001. p. 72-81.
35. Buckley D, Healy E, Rogers S. A comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1995; 133:417-22.
 36. Kirby B, Buckley D, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999; 140:661-6.
 37. Man I, Dawe R, Ferguson J, Ibbotson S. An intraindividual study of the characteristics of erythema induced by bath and oral methoxsalen photochemotherapy and narrowband ultraviolet B. *Photochem Photobiol*. 2003;78: 55-60.
 38. Turjanmaa K, Salo H, Reunala T. Comparison of trioxsalen bath and oral methoxsalen PUVA in psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 1985;65:86-8.
 39. Collins P, Wainwright N, Amorim I, Lakshmi pathi T, Ferguson J. 8-MOP PUVA for psoriasis: a comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen with a skin-type approach. *Br J Dermatol*. 1996;135:248-54.