

## **Portada**

TRABAJO DE GRADO

DERMATOLOGIA

**Fototerapia UVA1 experiencia en una cohorte de pacientes del Hospital Militar Central y la Unidad Dermatológica de Fototerapia en Bogotá, Colombia**

### **Autores**

**Carolina Torres Triviño M.D**

Docente Servicio de Dermatología Hospital Militar Central - UMNG

**Claudia Marcela Arenas Soto M.D.**

Docente Servicio de Dermatología Hospital Militar Central UMNG

**Martha Patricia Robayo Montaña M.D.**

Jefe de Servicio de Dermatología Hospital Militar Central UMNG

**Juan Guillermo Chalela Mantilla MD**

Dermatólogo Fundación Santa Fe de Bogotá

**María Claudia Torres Mojica MD**

Dermatóloga Unidad Dermatológica de Fototerapia

**María Liliana Mariño Alvarez M.D**

Residente de dermatología  
Hospital Militar Central - UMNG

**Angela María Bedoya Insuasty M.D**

Residente de dermatología  
Hospital Militar Central - UMNG

Protocolo 2013001

Hospital Militar Central

Universidad Militar Nueva Granada

## Indicé de Contenido

Portada .....	1
Lista de tablas y gráficos .....	4
Resumen .....	5
Marco teórico.....	7
Mecanismos de acción de la fototerapia UVA1 .....	8
Indicaciones .....	10
Contraindicaciones .....	10
Morfea (Esclerodermia Localizada) .....	12
Esclerosis sistémica .....	13
Linfoma cutáneo de células T o Micosis Fungoides (MF) .....	14
Liquen plano.....	14
Lupus eritematoso sistémico .....	14
Erupción polimorfa lumínica.....	15
Urticaria Solar .....	15
Liquen escleroso extragenital .....	15
Cicatrices queloides .....	15
Pitiriasis liquenoide .....	15
Mastocitosis cutánea .....	15
Otras enfermedades dermatológicas .....	16
Efectos adversos .....	16
Identificación y Formulación del problema .....	18
Justificación.....	19
Objetivos e Hipótesis.....	20
Objetivo General .....	20
Objetivos Específicos .....	20
Metodología.....	21
Clasificación del diseño del estudio .....	21
Lugar .....	21
Población Blanco .....	21
Población accesible .....	21

Criterios de Inclusión y Exclusión.....	22
Criterios de inclusión .....	22
Criterios de Exclusión .....	22
Selección de la muestra .....	22
Definición de variables (Tabla No 1).....	23
Instrumentos a utilizar .....	28
PLAN DE ANALISIS .....	28
RESULTADOS ESPERADOS.....	28
Aspectos éticos .....	29
Resultados.....	31
Discusión.....	36
Conclusiones .....	40
Bibliografía .....	41
ANEXOS.....	47
ANEXO NÚMERO 1 GUIA PARA EL DILIGENCIAMIENTO DE FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS .....	47
ANEXO NUMERO 2 FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS.....	50

## Lista de tablas y gráficos

<b>Tabla 1.</b> Definición de variables .....	23
<b>Gráfico 1:</b> Tratamientos previos .....	31
<b>Tabla 2.</b> Otras patologías dermatológicas tratadas con fototerapia UVA1 .....	34
<b>Gráfico 2.</b> Efectos adversos con fototerapia UVA1 .....	35
<b>Gráfico 3.</b> Porcentaje de recaídas en las diferentes patologías .....	36

## Resumen

**TÍTULO: IMPACTO DE FOTOTERAPIA UVA1 EN PATOLOGÍAS DERMATOLÓGICAS: EVALUACION DE LA RESPUESTA A LA TERAPIA EN 842 PACIENTES**

### AUTORES

Carolina Torres Triviño MD Email: [carolinatorrest@hotmail.com](mailto:carolinatorrest@hotmail.com)

Claudia Marcela Arenas Soto MD Email [claudiamarcelaarenas@hotmail.com](mailto:claudiamarcelaarenas@hotmail.com)

Martha Patricia Robayo Montaña MD Email [robayomartha30@hotmail.com](mailto:robayomartha30@hotmail.com)

Juan Guillermo Chalela Mantilla MD Email [juanguibucaro@gmail.com](mailto:juanguibucaro@gmail.com)

María Claudia Torres Mojica MD Email [info@udf.com.co](mailto:info@udf.com.co)

Angela María Bedoya Insuasty MD Email [Angela\\_bedoya2000@yahoo.com](mailto:Angela_bedoya2000@yahoo.com)

María Liliana Mariño Alvarez MD MSc Email [marialilianam@gmail.com](mailto:marialilianam@gmail.com)

**Introducción:** La fototerapia UVA1 es reconocida como tratamiento de primera línea para múltiples enfermedades escleróticas de la piel y otras entidades inflamatorias. La descripción de la experiencia con fototerapia UVA-1 no ha sido descrita en Latinoamérica y es de gran importancia evaluar la respuesta clínica en nuestra población para así mismo poder sugerir e implementar guías de manejo.

**Objetivo:** Describir la experiencia con la fototerapia UVA1 en el tratamiento de las diferentes patologías dermatológicas en pacientes atendidos en el Hospital Militar Central y la Unidad Dermatológica de Fototerapia, entre enero de 2005 y diciembre de 2013.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal, donde se revisaron historias clínicas de pacientes con enfermedades dermatológicas tratados con fototerapia UVA1 que asistieron a consulta al Hospital Militar Central y la Unidad Dermatológica de Fototerapia. Los datos fueron analizados en el programa estadístico STATA 12. La respuesta clínica al tratamiento fue categorizada de acuerdo a los siguientes grupos: Respuesta completa (mayor a 80%), respuesta parcial completa (mayor a 60- 79.9%) y respuesta parcial (menor a 59.9%).

**Resultados:** Un total de 842 pacientes fueron evaluados. El 84.26% de los casos de las diferentes patologías tuvieron una respuesta clínica favorable. Las enfermedades con una respuesta completa fueron dermatitis atópica, morfea, micosis fungoides, prurigo, liquen plano, eccemas, esclerosis sistémica, liquen amiloide, granuloma anular, eritrodermia, queloides, síndrome hipereosinofílico y foliculitis eosinofílica. Las patologías con respuesta parcial fueron prurito sinemateria, erupción polimorfo lumínica, pitiriasis liquenoide, enfermedad injerto vs huésped y mucinosis folicular. Por otro lado, las patologías con respuesta parcial se encontraron enfermedad de Grover, eritema anular centrifugo, erupción liquenoide, foliculitis perforante, necrobiosis lipoidica, paniculitis lúpica, parapsoriasis, psuedoxantoma elástico y vitiligo. Entre los efectos adversos mas frecuentes fueron bronceado, prurito, e hiperpigmentación postinflamatoria.

El porcentaje total de recaídas fue del 14.79% el cual fue mayor en pacientes con dermatitis atópica.

**Conclusión:** Los resultados de este estudio plantean que la fototerapia UVA1 es una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento de diferentes enfermedades escleróticas e inflamatorias de la piel y sin los efectos secundarios que se podrían presentar en los pacientes que reciben terapia inmunomoduladora sistémica.

**Palabras Clave:** Fototerapia,UVA1, enfermedades cutáneas.

## Marco teórico

La fototerapia se refiere al uso de radiación electromagnética para propósitos terapéuticos(1). La radiación ultravioleta (UVR) es una radiación electromagnética entre 100-400nm y se divide según su espectro en UVC (100-280nm), UVB (280-310 nm) y UVA (315-400 nm), la cual se divide en UVA2 (315-340 nm) y UVA1 (2). La fototerapia, hoy en día representa una excelente opción el multiples patologías dermatológicas debido a su efectividad sin efectos adversos sistémicos (3). La fototerapia de luz ultravioleta de onda larga (UVA1), fue descrita por primera vez en 1981, emitiendo un rango entre 340-400nm. Inicialmente fué utilizada para el diagnóstico de la erupción polimorfo lumínica, sin embargo no se obtuvieron resultados favorables. No fue sino hasta 1992 que fue utilizada para pacientes con dermatitis atópica y desde ese momento ha mostrado diferentes resultados en diversas patologías dermatológicas (4).

Las unidades de UVA1 consisten en lámparas metálicas de haluro equipadas con una serie de filtros ópticos especiales, las unidades pequeñas son usadas para terapia local, mientras que el tratamiento para lesiones mas extensas es mejor llevado a cabo por las cabinas horizontales o verticales de UVA1. Debido al alto costo de las unidades de UVA1, ya que suelen ser el doble de unidades convencionales de UV, el número de cámaras de UVA1 es limitado tanto en países desarrollados como en países en vía de desarrollo (5).

En la actualidad hay diferentes dosis de UVA1 entre las cuales se describe muy baja dosis correspondiente  $<10\text{J}/\text{cm}^2$  baja dosis, que corresponde a  $10\text{-}29\text{ J}/\text{cm}^2$ ; dosis moderada ( $30\text{-}59\text{ J}/\text{cm}^2$ ) y dosis altas ( $60\text{ hasta }130\text{ J}/\text{cm}^2$ ). La dosimetría no ha sido estandarizada internacionalmente. Existe otra clasificación basada en la dosis acumulada administrada, alta dosis se define como una dosis acumulativa de  $975\text{-}1840\text{J}/\text{cm}^2$ , dosis media como una dosis acumulada de  $300\text{-}975\text{J}/\text{cm}^2$  y baja dosis como una dosis acumulada menor a  $300\text{J}/\text{cm}^2$  (6). Dependiendo de la irradiación deseada los tiempos de tratamiento oscilan entre 10 minutos y una hora por sesión de tratamiento, así como los diferentes tipos de fototerapia, la UVA1 necesita exposiciones repetidas. A diferencia de la UVB y PUVA, en donde las dosis se aumentan gradualmente con cada exposición, en la UVA1 la dosis es constante(7).

### Mecanismos de acción de la fototerapia UVA1

La fototerapia UVA1 difiere de las otras fototerapias por que penetra más profundo y tiene efectos biológicos diferentes. Ejerce sus principales efectos por mecanismos indirectos oxígeno-dependientes a través de la absorción, por fotosensibilizantes fotodinámicos endógenos incluyendo lípidos y proteínas. El DNA puede absorber directamente la UVA1 para formar dímeros de ciclobutano pirimidina(8), lo cual puede causar daño del DNA a las células dérmicas. Se cree que entre los mecanismos de producción de dímeros de ciclobutano pirimidina están involucrados fotosensibilizantes endógenos no identificados(9,10), aunque los mecanismos específicos de su producción no han sido dilucidados en el momento. La UVA1 induce el doble de daño al DNA en la capa basal que en la epidermis superior(8), por ende puede penetrar más profundo a los tejidos(2). El daño al DNA también ocurre indirectamente a través de la formación de radicales libres, los cuales son generados por la absorción de UVA por los cromóforos endógenos no-DNA como porfirinas, flavinas y NADH/NADPH(11). Este daño puede ocurrir por dos vías principalmente, por reacciones de fotosensibilización tipo 1 y tipo 2. Las reacciones de fotosensibilización tipo 1, producen rompimiento del DNA por generación de aniones superóxido, peróxido de hidrogeno y radicales hidroxilo. Por otro lado, las reacciones de fotosensibilización tipo 2, la energía es transferida a oxígeno molecular, produciendo singletas de  $O_2$  ( $^1O_2$ ). El  $^1O_2$  reacciona con los residuos de guanina produciendo 8-oxo-7,8-dehidro-2'-deoxyguanosina (8oxodG), el cual al parecer juega un papel clave en la muerte celular inducida por UVA(12)

Los efectos del  $^1O_2$  generado por la UVA1 sobre los linfocitos T contribuyen con su eficacia en las enfermedades inflamatorias, así mismo la susceptibilidad de las células T malignas al daño por radicales libres explica la efectividad de la fototerapia UVA1 en la micosis fungoides.

La fototerapia UVA1, tiene la capacidad de inducir apoptosis de linfocitos T helper, la cual está asociada con la producción de la singleta de oxígeno y la posterior activación del sistema FAS/FASL el cual tiene un rol importante en el control de la apoptosis de células T, por lo cual es útil en dermatitis atópica y micosis fungoides(3,13)

La calcineurina ha sido reconocida como un mediador en la respuesta temprana inmune después de la presentación de antígenos a las células T regulatorias. La calcineurina es activada por un aumento del calcio intracelular y por su unión a la calmodulina. La calcineurina

es el blanco principal de medicamentos inmunosupresores como la ciclosporina A y el tacrolimus(14). En recientes estudios in vitro, se ha demostrado una inhibición de la calmodulina por la fototerapia UVA1, la cual a su vez, resulta del daño oxidativo al sitio activo de la enzima y otras regiones y residuos de la enzima, acompañado por un cambio conformacional que resultan de la síngleta de oxígeno y del superóxido generado por la fotosensibilización(15).

Por otro lado, la fototerapia UVA1 produce maduración funcional y fenotípica de las células dendríticas dermales migratorias a células presentadoras de antígeno, disminuye el número de células de Langerhans y mastocitos en la dermis, por ello es utilizada en mastocitosis cutánea y en dermatitis atópica(7).

La UVA1 altera los perfiles celulares de las citoquinas suprimiendo las citoquinas proinflamatorias como es el caso del factor de necrosis tumoral alfa, y la interleuquina (IL)-12, y disminuye los niveles de interferon gamma y de las moléculas de adhesión intercelular tipo 1, las cuales están involucradas en la migración de los linfocitos a los tejidos(3).

La UVA1 disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias, como es el caso de la interleuquina-6 (IL-6), que aumenta la producción de colágeno y glicosaminoglicanos en los fibroblastos, junto la interleuquina 8 (IL8), las cuales se encuentran a su vez sobre expresadas en los pacientes con esclerodermia localizada(6). El factor de crecimiento transformante Beta, (TGF-  $\beta$ ), juega un papel profibrótico en las enfermedades esclerosantes en el cual su señal se encuentra aumentada, contribuyendo a una incrementada producción de las fibras de colágeno, e inhibiendo las metaloproteinasas. La fototerapia UVA1 tiende a disminuir los niveles de TGF-  $\beta$ (16). Las proteínas SMADs que se encuentran involucradas en la transducción de señales de TGF-  $\beta$  de la superficie celular al núcleo, se encuentran involucradas en la patogénesis de las enfermedades esclerosantes, encontrándose SMAD 7 disminuida y la expresión de SMAD3 elevada, la fototerapia UVA1 tiene la propiedad de inducir la SMAD7(6,17).

El  $^1O_2$  y el peróxido de hidrogeno modulan la actividad de las metaloproteinasas producidas por los fibroblastos, induce la producción de colágenasas por los fibroblastos e induce apoptosis de los fibroblastos por especies reactivas de oxígeno. La UVA1 así mismo, tiene la capacidad de disminuir la actividad de la propil-hidroxilasa que se encarga de estabilizar la estructura de la triple hélice de las fibras de colágeno dando resultados en morfea, enfermedades esclerosantes y en cicatrices queloides(4,7).

La fototerapia UVA1, induce un bronceado inmediato por la oxidación de la melanina preexistente y también causa una hiperpigmentación tardía por aumento del contenido de melanina(5).

#### **Indicaciones**

La fototerapia UVA1, ha sido reportada para un amplio número de patologías dermatológicas siendo las principales dermatitis atópica, linfoma cutáneo de células T, enfermedades esclerosantes y mastocitosis(5). Así mismo , ha sido descrita en otras condiciones como cicatrices queloides, liquen plano, lupus eritematoso sistémico, erupción polimorfo lumínica, urticaria solar, pitiriasis liquenoide, mucinosis folicular y síndrome hipereosinofílico(7).

#### **Contraindicaciones**

Dentro de las contraindicaciones para recibir fototerapia UVA1 se encuentran descompensación cardíaca, enfermedad cardiovascular severa, alteraciones descompensadas del sistema hepatorenal, tuberculosis activa, xeroderma pigmentoso, genodermatosis asociadas con carcinogénesis inducida por UV, pénfigo, penfigoide ampolloso, e historia personal de melanoma. Dentro de las contraindicaciones relativas se encuentra, historia familiar de melanoma, historia de cáncer de piel no melanoma y el uso concomitante de medicamentos fotosensibilizantes. Es necesario tener precaución con medicamentos fotoactivos, los cuales pueden actuar como fotosensibilizantes potenciales como por ejemplo las fluoroquinolonas, y en caso de usar tratamientos fotoactivos se recomiendan rangos de dosis entre 7-56 J/cm<sup>2</sup> para fototipo I, 7-80J/cm<sup>2</sup> para fototipo II y 10-112 J/cm<sup>2</sup> para fototipos III y IV (7).

#### **Dermatitis atópica**

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica, eccematosa que afecta a pacientes de todas las edades, generalmente con un inicio a edad temprana. Las lesiones típicas ocurren en las superficies flexoras. En la dermatitis atópica se presenta un imbalance del ratio TH1/TH2 por predominio de los linfocitos TH2, así como un aumento del Interferon Gamma y citoquinas proinflamatorias como interleuquinas (IL)-4, IL5, IL10, IL13 entre otras, con una respuesta inmune regulada hacia arriba de la Inmunoglobulina E (IgE), lo cual contribuye en la migración y reclutamiento y activación de los mastocitos, basófilos y eosinófilos(18). Los pacientes con dermatitis atópica mejoran cuando se exponen a condiciones solares, por ello la luz artificial se

ha planteado como una opción terapéutica(19). Debido a sus efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y disminución de las células de Langerhans, la fototerapia UVA1 es de gran utilidad en pacientes con dermatitis atópica que no han respondido con otras fototerapias, o en exacerbaciones agudas(20). Se ha demostrado una disminución de la severidad del 50% de la dermatitis atópica en pacientes con fototerapia UVA1(18). Estudios iniciales demostraron que dosis medianas y altas son efectivas, presentando mejoría superior a la combinación de UVA y UVB(21). En otro estudio Kruttman et al ,demostraron que la fototerapia UVA1 a altas dosis fue superior al grupo tratado con corticoesteroides de potencia media y UVAB(22). Otro estudio de dos grupos tratados uno con UVA1 y el segundo grupo con UVA/UVB, encontró mejoría de 66% en pacientes en UVA1 comparado con 28% de mejoría en pacientes con UVA/UVB. A su vez, en la inmunohistoquímica, la fototerapia UVA1 a altas dosis mostro una disminución de IgE intraepidérmica y de la población de CD1a, lo cual no se presentó en el grupo tratado con UVA/UVB, sin embargo se trataba de una muestra pequeña(18,23).

Por otro lado, se ha evidenciado disminución en los niveles séricos de proteína catiónica eosinofílica y de los niveles de eosinofilia, indicando que es efectivo en pacientes con exacerbación severa aguda de la dermatitis atópica(7,21,22,24–28). Estudios recientes de Gambicheler et al , compararon la UVA1 a dosis medias con la UVB-nb en eccema agudo y crónico, después de 6 semanas, ambos grupos presentaron mejoría clínica significativa sin ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos(29). Algunos autores han reportado que pese a que la fototerapia UVA1 presenta buenos resultados en dermatitis atópica, estos no han mostrado diferencia significativa en comparación con UVB-nb(25), ya que esta última suele ser más cómoda para el paciente debido a que el tiempo de exposición es más corto y es menos calor comparado con dosis medias de UVA1, puesto que en los pacientes atópicos el calor puede ser un desencadenante de exacerbaciones(26). Sin embargo, la fototerapia UVA1 a dosis medias con luz fría presenta ventajas comparada con la fototerapia convencional UVA1 debido a la ausencia de calor y de sudoración, siendo es más efectiva que la fototerapia UVB-nb(26).

La dosis recomendada de UVA1 para dermatitis atópica oscila entre 50 y 100 J/cm<sup>2</sup> 5 veces a la semana , la cual debe ser complementada posteriormente con UVA1 a baja dosis o UVB-nb para garantizar la remisión estable y así evitar recaídas(30). En la mayoría de los estudios los pacientes han presentado en la primera semana una reducción significativa de los síntomas, sin embargo los pacientes con fototipos oscuros no responden tan bien comparados con los fototipos claros(19). Los estudios empleados con UVA1 a dosis bajas no mostraron ser

efectivos(31). La evidencia hasta el momento sugiere que a fototerapia UVB-nb es preferida debido a su eficacia y seguridad mientras que la fototerapia UVA1 es considerada la segunda línea de tratamiento en pacientes que fallan a fototerapia UVB-nb(3)

### **Morfea (Esclerodermia Localizada)**

La morfea es una enfermedad crónica del tejido conectivo con diversas manifestaciones clínicas, caracterizada por placas induradas escleróticas con engrosamiento de la piel . Puede producir deformidad cosmética y/o funcional. Aunque su curso clínico es benigno, la diseminación de las lesiones son desfigurantes cosméticamente. La enfermedad puede progresar y puede involucrar no solo la piel sino también puede comprometer la fascia, tejido celular subcutáneo y músculo(32). Su patogénesis no se encuentra bien dilucidada en el momento, hay tres procesos identificados: alteraciones vasculares con daño endotelial(33), actividad autoinmune(34) y daño en el control de la síntesis de tejido conectivo.

La fibrosis es precedida por un infiltrado de linfocitos T, con posterior depósito de colágeno y un aumento de la síntesis de colágeno tipo I y III. Asociado a una disminución de la expresión de colgenasa tipo I(32,35). Así mismo presenta un aumento en la expresión de fibroblastos productores de colágeno(36). El uso de fototerapia UVA1 es actualmente soportado por el nivel de evidencia 1, siendo segundo en efectividad después del metrotexate(3). La fototerapia UVA1 es efectiva y de gran valor en el tratamiento de enfermedades fibrosantes de la piel debido a que induce largos periodos de remisión y en cuyos otras opciones terapéuticas son limitadas. La UVA1 suprime la proliferación de fibroblastos, inhibe la síntesis de colágeno y promueve la degradación de colágeno, induciendo apoptosis de células T y regulando la expresión del factor de transcripción de crecimiento Beta, interferón gamma, metaloproteinasas, interleuquina 6 e interleuquina-8. Kreuter et al, en un estudio abierto randomizado controlado, en el que involucró a 64 pacientes con esclerodermia localizada, el tratamiento con fototerapia UVA1 en morfea mostro mejoría en todos los pacientes , siendo la fototerapia UVA1 a dosis medias significativamente mas efectiva que la fototerapia con UVB-nb. Así mismo evidenció que la mejoría se presentó en los pacientes tratados con dosis bajas, medias y altas sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre estos tres grupos(37). Stege at al, demostró que la fototerapia UVA1 a altas dosis 4 veces por semana es efectiva contra la morfea(33). Por otro lado, Sator et al, demostraron que dosis medias producen mejores resultados a largo plazo que dosis bajas de UVA1(32), aunque otros autores han reportado efectividad en placas de morfea

con dosis bajas y medias(38,39). En un estudio de 64 pacientes entre los cuales 27 recibieron tratamiento para esclerodermia localizada con UVA1 a bajas dosis, 18 pacientes con UVA1 a dosis medias y 19 pacientes con UVB-nb mostrando una mejoría significativa en el grupo de pacientes tratados con UVA1 dosis medias comparado con el grupo que recibió UVB-nb ( $P < 0.05$ ), mientras que el grupo que recibió fototerapia UVA1 a bajas dosis comparado con el grupo UVB-nb no presento un diferencia estadísticamente significativa(32). Mei Ju et al, demostraron in vitro que el crecimiento de los fibroblastos es inhibido por la radiación UVA1, así como la inhibición de hidroxiprolina y disminución de los niveles de colágeno son dosis dependiente, presentando una mayor efectividad a altas dosis(36). Sin embargo, la dosis óptima de UVA1, su frecuencia y duración no han sido establecidos(3). Así mismo se ha planteado que pacientes con morfea activa, inflamatoria responden mejor(3). El efecto adverso más común es la hiperpigmentación local lo cual puede limitar su uso(7).

#### **Esclerosis sistémica**

La esclerosis sistémica progresiva es una enfermedad crónica que afecta el tejido conectivo de diferentes órganos como la piel, tejido músculo esquelético, gastrointestinal, renal, cardiaco y pulmonar(40), donde hay una alteración inmunológica que se demuestra por los altos niveles de citoquinas. Histológicamente se encuentra una alteración de la microvasculatura en la dermis papilar, asociado a un infiltrado perivascular de linfocitos T, aumento de la proliferación de fibroblastos, y un depósito masivo de colágeno en la piel y órganos internos(41). El tratamiento se basa en la disminución de los síntomas con medicamentos inmunosupresores con los cuales se ha obtenido una respuesta muy variable(42). La fototerapia UVA1, debido a sus efectos inmunomoduladores y su inducción de la actividad de la colágenasa ha sido introducida como una alternativa terapéutica. Kreuter et al, realizaron un estudio en pacientes con lesiones acroescleróticas y su respuesta a fototerapia UVA1, con bajas dosis, encontrando una regresión de la acroesclerosis en un 89% de los pacientes(41). Von Kobyletzki et al, en un estudio de pacientes con esclerosis sistémica, a los cuales le fueron administradas dosis bajas de UVA1, 4 veces por semana, encontrando mejoría en la suavidad de la piel afectada en manos, en la elasticidad de la piel y aumentando el movimiento de los dedos en 7 de 8 pacientes. Así mismo Morita et al, en un estudio de casos con dosis medias 5 veces a la semana en manos y antebrazos evidenció mejoría en los movimientos articulares y la elasticidad cutánea(43,44). Sin embargo, estudios futuros involucrando toda la superficie

corporal en escleroderma temprana son necesarios para dilucidar el beneficio potencial de este tratamiento(3)

### **Linfoma cutáneo de células T o Micosis Fungoides (MF)**

La micosis fungoides (MF) es un neoplasma de los linfocitos T helper. Es la forma más común (cerca del 65%) de los linfomas cutáneos de células T, caracterizado por un infiltrado epidermotropico de linfocitos T(3). En el estadio IA y IB el tratamiento de elección es la fotoquimioterapia con metoxalen y PUVA(45). La fototerapia PUVA es similar a la UVA1 debido a que ambos inducen apoptosis de células T, por lo tanto la terapia con UVA1 representa una alternativa para el tratamiento de los pacientes con MF debido a que UVA1 alcanza las capas profundas de la dermis comparado a la PUVA. La UVA1 es capaz de inducir síntesis proteica independiente y dependientemente de la apoptosis de las células T(46), mientras que la fototerapia PUVA lo puede inducir solo tardíamente y por último la fototerapia UVA1 no tiene los efectos adversos del metoxalen(47). La fototerapia UVA1 induce una mejoría clínica e histológica de las lesiones de piel en los pacientes con estadio IA y Ib de la MF. Se deben usar dosis medias y altas para producir los resultados esperados debido a que dosis inferiores pueden ser insuficientes para el tratamiento de enfermedades cutáneas producidas por células T malignas (45).

### **Liquen plano**

Polderman et al, realizaron tratamiento con fototerapia UVA1 en 4 pacientes con liquen plano generalizado, los cuales no habían presentado respuesta con tratamientos convencionales, mostrando mejoría significativa en la totalidad de los pacientes(28). Sin embargo estudios adicionales en esta patología son necesarios para demostrar su efectividad.

### **Lupus eritematoso sistémico**

El Lupus eritematoso sistémico constituye una contraindicación relativa para la fototerapia con UVB (290-315) y PUVA (315-340) debido a que existe el riesgo de reactivar la enfermedad y producir recaídas, sin embargo la fototerapia con UVA1 ha demostrado en disminuir los niveles de anti – dsDNA. Mc Grath, demostró que el tratamiento con UVA1 a bajas dosis en pacientes con LES, mejoraban en la actividad clínica de la enfermedad, disminuyendo el dolor articular, fatiga malestar y cefaleas, disminuyendo así mismo las concentraciones de los anticuerpos(48). Entre los efectos benéficos sobre la actividad del LES se ha sugerido, efectos inmunomoduladores, inducción de apoptosis y disminución de los mediadores inflamatorios(4).

**Erupción polimorfa lumínica**

La UVA1 ha sido usada como terapia profiláctica para esta enfermedad, aunque no es claro si tiene ventajas sobre la terapia estándar de desensibilización para la erupción polimorfa lumínica(49)

**Urticaria Solar**

La urticaria solar es una entidad rara, con alto impacto en la calidad de vida en los pacientes que la padecen, los tratamientos de primera línea no resultan tan efectivos y la fototerapia UVA1 se ha planteado como un tratamiento profiláctico seguro y efectivo(50).

**Liquen escleroso extragenital**

La fototerapia UVA1 se ha usado en un número limitado de pacientes con liquen escleroso extragenital(6). En un estudio de Kreuter et al, de 10 pacientes tratados con bajas dosis de UVA1 4 veces a la semana por 10 semanas mostrando mejoría en la piel afectada, con re pigmentación y mejoría en la suavidad, disminuyendo el engrosamiento dérmico a rango normal e incrementando la densidad dérmica normal, y evidenciando mejoría histológica cercana a la normal(51). Beattle et al, presenta 7 pacientes tratados con diferentes dosis de UVA1, 5 de los cuales presentaron mejoría moderada(52).

**Cicatrices queloides**

A altas dosis 4 veces por semana por 6 semanas ha mostrado aplanamiento y reblandecimiento del queloide, asociado a mejoría histológica de la apariencia normal de las fibras colágenas y elásticas(4).

**Pitiriasis liquenoide**

Los estudios en cuanto a la efectividad y experiencia con UVA1 en esta patología son limitados a 13 pacientes tratados con dosis medias de UVA1 5 veces a la semana, los presentaron mejoría de las lesiones(4).

**Mastocitosis cutánea**

La mastocitosis se refiere a un grupo de trastornos heterogéneos caracterizados por la

acumulación anormal de mastocitos en 1 o más órganos. La mastocitosis cutánea presenta diferentes patrones siendo la urticaria pigmentosa la forma más común(53). El objetivo del tratamiento es controlar los signos y síntomas inducidos por los mastocitos y sus mediadores y bloquear la proliferación de mastocitos(54) La fototerapia UVA1 disminuye la densidad de los mastocitos dérmicos y ha sido reportada como tratamiento efectivo en pacientes con urticaria pigmentosa. En un estudio Gobello et al, en dos 2 grupos de 10 y 12 pacientes con urticaria pigmentosa tratados con dosis altas y medias de UVA1 respectivamente, encontraron disminución del número de mastocitos en los pacientes tratados con UVA1 en dosis medias y altas, los síntomas mejoraron significativamente con ambos regímenes y la mejoría permaneció por los 6 meses de seguimiento. Sin embargo el número de lesiones clínicas no disminuyó significativamente(55).

#### **Otras enfermedades dermatológicas**

Otras enfermedades tratadas con UVA1 con varios grados de respuesta han sido, eccema dishidrótico, mucinosis folicular, necrobiosis lipodica, granuloma anular, síndrome hipereosinofílico y sarcoidosis(5)

#### **Efectos adversos**

Entre los efectos adversos agudos descritos con la fototerapia UVA1 se encuentran: eritema, pigmentación café, piel bronceada, erupción polimorfo lumínica, prurito. El eritema es asintomático y generalmente dura cerca de 2 horas posterior al tratamiento(7). La hiperpigmentación posinflamatoria es más frecuente en las lesiones de morfea, las cuales tienden a presentar mayor pigmentación que la piel no afectada, lo cual puede ser evidente después de varias sesiones(7,39). Así mismo, la hiperpigmentación es más visible en pacientes con fototipos oscuros IV a VI, presentando también una mayor duración(19,56)

La erupción polimorfo lumínica ha sido reportada en 5 de 25 pacientes con dermatitis atópica tratados con bajas dosis de UVA1(7), y recientemente una paciente que presentó erupción polimorfoluminica posterior a UVA1 por lesiones de morfea a dosis de 60J/cm<sup>2</sup>, presentando una erupción polimorfo lumínica que tuvo una duración de 5 semanas(49).

El prurito usualmente responde a emolientes. Otros efectos descritos menos frecuentes se encuentran reactivación de herpes simple, urticaria colinérgica(7)

Entre los efectos adversos crónicos se encuentra fotoenvejecimiento y cáncer de piel. Una dosis acumulada de 4000 a 8000 J/cm<sup>2</sup> induce las fibras elásticas hiperplásicas en la dermis y la inducción de la liberación de por los fibroblastos contribuyen con el fotoenvejecimiento(6). La producción de radicales libres producida por la fototerapia UVA, puede inducir transversiones G:C ->A:T las cuales han sido detectadas en queratosis actínicas y en carcinoma escamocelular(2,57). Sin embargo, no es claro si los riesgos con UVA1 son menores o mayores que con UVA para inducir melanoma y cáncer de piel no melanoma, específicamente carcinoma escamocelular debido a que los estudios hasta el momento son limitados en humanos. Hasta la actualidad ha sido reportado un caso de melanoma posterior a tratamiento con UVA1 y PUVA(58). Sin embargo, en tres estudios retrospectivos que involucraron 432 pacientes no reportaron efectos crónicos(7,20,59,60).

## Identificación y Formulación del problema

La fototerapia se basa en el uso de radiación electromagnética no ionizante para generar efectos fototóxicos y/o fotoquímicos en la piel con objetivos terapéuticos. Los esquemas más utilizados en la actualidad son PUVA, UVB (especialmente la subfracción UVB banda angosta) y UVA1. La fuente de luz denominada UVA1 emite una longitud de onda entre 340 y 400 nm. La penetración es mayor que las otras fototerapias llegando así hasta dermis reticular. La fototerapia UVA1 es reconocida como tratamiento de primera línea para múltiples enfermedades escleróticas y enfermedades inflamatorias severas tales como dermatitis atópica, micosis fungoides, enfermedades esclerosantes y mastocitosis(5).

Debido a sus amplios efectos moleculares la fototerapia UVA1 también se encuentra entre los tratamientos para eccema dishidrótico, granuloma anular, pitiriasis liquenoide crónica, sarcoidosis, enfermedad de injerto contra huésped, hipomelanosis macular progresiva crónica, en donde día a día se observan excelentes resultados de mejoría clínica(7).

Debido a los altos costos que conlleva la fototerapia UVA1, los centros que proveen estos servicios a nivel mundial son escasos, y así mismo son limitados los estudios de la experiencia terapéutica en las diferentes patologías, siendo publicados hasta el momento solamente 2 estudios retrospectivos en muestras limitadas europeas y estadounidenses(7,20).

La experiencia con fototerapia UVA1 a nivel de Latinoamérica no ha sido descrita, lo que nos lleva a plantear la pregunta de investigación : ¿Cuál es la experiencia en el manejo con fototerapia UVA1 de las diferentes patologías dermatológicas en pacientes atendidos en el Hospital Militar Central y la Unidad Dermatológica de Fototerapia?

## Justificación

La efectividad de la fototerapia UVA1 se ha demostrado en numerosas patologías dermatológicas crónicas en niños y adultos, dado su amplio efecto terapéutico e inmunomodulador. La fototerapia UVA1 fue reportada como tratamiento de enfermedades cutáneas en 1981, sin embargo treinta y dos años después, la evidencia publicada respecto a su uso y experiencia permanece limitada y de calidad variable. Así mismo, la descripción de experiencia global con fototerapia UVA1 en los diferentes centros a nivel mundial, es limitada a dos escasos estudios, uno en Europa y uno en Norteamérica. (7,20)

La fototerapia UVA1 es el tratamiento de primera elección para múltiples patologías dermatológicas, sin embargo la descripción de la experiencia terapéutica con la misma no ha sido realizada en Latinoamérica, por lo cual se cuestiona como ha sido la experiencia en la población colombiana, teniendo en cuenta todas las patologías dermatológicas que han sido tratadas con fototerapia UVA1, así mismo es importante evidenciar los efectos adversos encontrados en la población colombiana pues esta presenta características demográficas que difieren de las poblaciones estudiadas en investigaciones previas.

Con los resultados encontrados se espera describir la experiencia de un centro de fototerapia UVA1 en Bogotá, Colombia, con los pacientes del Hospital Militar Central, y de la Unidad Dermatológica de Fototerapia, involucrando las diferentes patologías tratadas con la misma, observando su respuesta, duración de la enfermedad, tratamientos previos, recaída y/o efectos adversos, teniendo en cuenta la evolución y respuesta antes y después de la fototerapia, dichos datos serán de gran utilidad en el tratamiento de las diferentes patologías crónicas dermatológicas presentes en niños y en adultos y así responder preguntas habituales como cuales pacientes se benefician más de fototerapia UVA, cuales son las dosis efectivas de UVA1 y la seguridad de la fototerapia UVA1 en los fototipos colombianos. Así mismo, con estos resultados, se espera consolidar al grupo de investigación de Dermatología del Hospital Militar Central, como pioneros en investigación y manejo de fototerapia a nivel latinoamericano.

## Objetivos e Hipótesis

### Objetivo General

Describir la efectividad de la fototerapia UVA1 para el manejo de las diferentes patologías dermatológicas en pacientes atendidos en el Hospital Militar Central y la Unidad Dermatológica de Fototerapia, entre el periodo comprendido entre Enero de 2004 y Mayo de 2013.

### Objetivos Específicos

1. Identificar las patologías más frecuentemente tratadas con fototerapia UVA1 en la Unidad Dermatológica de Fototerapia y su respuesta al tratamiento.
2. Determinar los efectos adversos relacionados con fototerapia UVA1 en el tratamiento de patologías dermatológicas.
3. Describir los tratamientos concomitantes y coadyuvantes en las diferentes patologías dermatológicas que se encuentran en tratamiento con fototerapia UVA1

## Metodología

### **Clasificación del diseño del estudio**

Se realizará un estudio descriptivo retrospectivo en una cohorte de pacientes del Hospital Militar Central de Colombia y la Unidad Dermatológica de Fototerapia que hayan consultado en los 8 años anteriores a estas dos entidades para recibir tratamiento con fototerapia UVA1. La información será recolectada en el formato de recolección de información (Anexo 2) de acuerdo a la información almacenada en las historias clínicas de la Unidad Dermatológica de Fototerapia

Se describirá la experiencia con fototerapia UVA1 en el tratamiento de las diferentes patologías dermatológicas, teniendo en cuenta la patología, edad y género. Así mismo determinar la eficacia de la misma, dosis a la cual se presentó respuesta favorable y los efectos adversos más frecuentes en la población descrita mediante la evaluación de las historias clínicas.

### **Lugar**

Unidad Dermatológica de Fototerapia y Hospital Militar Central

### **Población Blanco**

Se incluirán todos los pacientes que hayan consultado a la Unidad Dermatológica de Fototerapia, remitidos del Hospital Militar Central y de otros centros dermatológicos, para recibir tratamiento con fototerapia UVA1 para las diversas patologías dermatológicas.

### **Población accesible**

Se incluirán los pacientes que asistieron para tratamiento con fototerapia UVA1 en la Unidad Dermatológica de Fototerapia, ubicada en Bogotá, Colombia, en el periodo comprendido entre Enero de 2004 y Mayo 31 de 2013

## Criterios de Inclusión y Exclusión

### Criterios de inclusión

- Hombres y Mujeres\_ Sin límite de edad
- Pacientes quien recibieron Fototerapia en la Unidad de Fototerapia de Enero de 2004 hasta el 31 de Mayo de 2013, para las siguientes patologías:
  - Morfea
  - Enfermedad Injerto vrs Huésped variedad esclerodermiforme
  - Micosis Fungoide
  - Eccema atópico severo y agudo
  - Liquen escleroso
  - Granuloma Anular
  - Sarcoidosis
  - Mucinosiis Folicular
  - Síndrome Hipereosinofílico
  - Prurigo por HIV
  - Prurito por insuficiencia renal
  - Prurito por insuficiencia hepática
  - Queloides
  - Eccema dishidrotico
  - Mastocitosis cutáneas

### Criterios de Exclusión

- Pacientes cuyos datos se encuentren incompletos en las historias clínicas
- Pacientes que hayan abandonado el tratamiento de fototerapia UVA1 antes de 10 sesiones

### Selección de la muestra

Se realizara un muestreo no probabilístico por conveniencia de la población que asiste a la Unidad Dermatológica de Fototerapia en el periodo comprendido desde Enero de 2004 al 31 de Mayo de 2013

Definición de variables (Tabla No 1)

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	NATURALEZA DE LA VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Genero	Hace referencia al fenotipo masculino o femenino de la persona. Se determinará en el momento de la consulta	cualitativa	Nominal	1. Femenino 2. Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona. Se hará referencia a la edad cumplida en años en el momento de la consulta	Cuantitativo	discreta	Se expresara el numero en años cumplidos a la fecha de la consulta
Patología dermatológica	Patología por la cual el paciente es sometido a tratamiento con fototerapia UVA1	cualitativa	Nominal	Morfea Enfermedad Injerto vrs Huésped variedad esclerodermiforme Micosis Fungoide Eccema atópico severo y agudo Liquen escleroso Granuloma Anular Sarcoidosis Mucinosiis Folicular

				Síndrome Hipereosinofílico Prurigo por HIV Prurito por insuficiencia renal Prurito por insuficiencia hepática Queloides Eccema dishidrotico Mastocitosis cutáneas
Tratamiento concomitante	Es el conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o alivio de la enfermedad asociado a el uso de UVA1	Cuantitativo	Nominal	Esteroides tópicos Calcipotriol Isotretinoína Emolientes Metrotexate Azatioprina Montelukast Antihistamínicos orales Inhibidores de la calcineurina tópicos Antibióticos tópicos Interferon $\alpha$ Colchicina Fototerapia UVB Fototerapia PUVA Otros tratamientos
Dosis inicial de Fototerapia UVA1	Cantidad de rayos ultravioleta dado en unidades	Cuantitativo	intervalo	Se expresara en mj/cm <sup>2</sup> y la frecuencia semanal y se clasificara en

	radiométricas (mj/cm <sup>2</sup> ) con lo cual se empieza la terapia escogido por un dermatólogo en consulta externa de la Unidad Dermatológica de Fototerapia			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis muy baja (&lt;20mj/cm<sup>2</sup>)</li> <li>• Dosis baja (20-30mj/cm<sup>2</sup>)</li> <li>• Dosis media (50-60mj/cm<sup>2</sup>)</li> <li>• Dosis media-alta (50-120 mj/cm<sup>2</sup>)</li> <li>• Dosis alta (130mj/cm<sup>2</sup>)</li> </ul>
Respuesta Clínica	La respuesta de alivio de su dermatosis de base percibida por el paciente y dermatólogo de la Unidad de Fototerapia después de un intervalo de tiempo recibiendo tratamiento con UVA1	Cualitativo	Ordinal	Favorable Desfavorable No reportado
Dosis de mejoría	Cantidad de rayos ultravioleta dado en unidades	Cuantitativo	discreta	Dosis a la cual presentó mejoría

	radiométricas (mj/cm <sup>2</sup> ) en la cual el dermatólogo de la unidad de fototerapia ve una mejoría de su dermatosis de base.			
Tiempo de respuesta favorable en meses	Tiempo dado en meses en el cual se observa una mejoría clínica por el dermatólogo de la Unidad de Fototerapia	Cuantitativo	discreta	Tiempo al cual presento mejoría Expresado en meses
Dosis acumulada	Cantidad de rayos ultravioleta dado en unidades radiométricas (mj/cm <sup>2</sup> ) que se usó en todo el tratamiento	Cuantitativo	discreta	Dosis acumulada en mj/cm <sup>2</sup>
Efectos adversos	Es cualquier respuesta frente a un medicamento o tratamiento que sea nociva y no intencionada y que tenga lugar a dosis que se	Cualitativo	nominal	Bronceado Eritema Descamación Dolor Quemadura Infección y tipo de infección

	apliquen normalmente en el ser humano para tratamiento de enfermedades			
Recaída	Es aquella situación en la que el paciente se ve afectado, durante el periodo de convalecencia de una enfermedad, nuevamente por los síntomas iniciales	Cualitativo	Nominal	Si No
Tratamientos previos	Es el conjunto de terapias utilizadas previamente para aliviar o curar la enfermedad	Cualitativos	Nominal	Esteroides tópicos Calcipotriol Isotretinoína Emolientes Metrotexate Azatioprina Montelukast Antihistamínicos orales Inhibidores de la calcineurina tópicos Antibióticos tópicos Interferon□□ Colchicina PUVA UVB-NB

### Instrumentos a utilizar

Los datos de los sujetos a incluir en el estudio serán recolectados por dos residentes de segundo año de Dermatología del HMC-UMNG. Se utilizará la guía para diligenciamiento de formato de recolección de datos (ver ANEXO número1) y se diligenciará el formato de recolección de datos (ver ANEXO número 2) según los datos encontrados en la historia clínica de los pacientes involucrados en el estudio.

**Con formato:** Fuente: Sin Negrita, Color de fuente: Negro, Español (Colombia)

### PLAN DE ANALISIS

- Se procederá a analizar cada una de las variables de interés (ver anexo 1) en el estudio, este proceso consistirá en calcular porcentajes, medias, y frecuencias.
- Los datos estadísticos de las variables cualitativas se tabularán en forma de tablas y cuadros teniendo en cuenta las frecuencias absolutas y porcentajes. Los datos estadísticos de las variables cuantitativas se tabularán en forma de tablas según la distribución de frecuencias.
- Se obtendrán datos para realizar el análisis sociodemográfico y clínico de la población, la tasa de curación con fototerapia UVA1, incidencia de los principales efectos adversos asociados a la administración de este tipo de fototerapia y se determinará correlación entre esta incidencia y las demás variables, para determinar eventos adversos, todo esto por medio del programa Microsoft Office Excel 2010 y SPSS 1,0 para Windows.

### RESULTADOS ESPERADOS

- Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos. Publicación de los resultados del estudio en una revista indexada.
- Objetivados hacia la apropiación social del conocimiento. Presentación de los resultados en el Congreso de la Academia Americana de Dermatología.
- Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica del Hospital Militar Central: Presentación como trabajo de grado de los residentes investigadores.

## Aspectos éticos

El presente estudio corresponde a una investigación sin riesgo, clasificada de acuerdo a la resolución del Ministerio de Salud 8430 de 1993, en donde se emplean el registro de historia clínica y la valoración de pacientes, procedimiento para el cual no es necesario el consentimiento informado de los pacientes.

De igual manera declaramos que conocemos y aceptamos la Declaración De Helsinki De La Asociación Médica Mundial, que trata sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, así como la Resolución N° 008430 del 04 de Octubre de 1993, del Ministerio de Salud; Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia.

No se realiza intervención alguna sobre pacientes

El grupo de investigadores se compromete a devolver un análisis individual a la institución de la información recolectada en el estudio para que dicha información sea utilizada en beneficio de la propia institución, de igual forma se compromete el grupo de investigadores a consultar al correspondiente comité de ética cualquier cambio sustancial en la ejecución del protocolo, cualquier uso posterior de la información recolectada o efecto adverso visto. Toda comunicación entre investigadores y el HOMIC y la Unidad Dermatológica de Fototerapia se realizara por escrito.

### Manejo De Información

Se garantiza la confidencialidad en el manejo de la información, por tal motivo se garantizan el manejo codificado de los reportes, la presentación de los resultados sin revelación de detalles individuales de los hallazgos en la historia clínica, la custodia de las bases de datos y la autorización de las instituciones hospitalarias participantes. En ningún momento la información suministrada por la institución o la autorización de acceso a sus registros clínicos servirá para establecer medidas de carácter punitivo o legal.

Referente al manejo de la historia clínica, esta investigación realizara la búsqueda, consulta y registro de información procedente de los registros hospitalarios dentro de la Unidad Dermatológica de Fototerapia, por personal de salud entrenado para este propósito y contando con la autorización previa de las instituciones (Hospital Militar Central y La Unidad Dermatológica de Fototerapia), y previa aprobación del comité de ética del Hospital Militar Central, siguiendo los estándares establecidos para el manejo de este tipo de registros.

Los investigadores tienen entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas.

## Resultados

Un total de 842 historias clínicas fueron revisadas, de los cuales 105 fueron excluidas por datos incompletos. Se analizó una muestra de 737 pacientes de los cuales 58,75% (n:433) eran mujeres y 41,25% (n:304) eran hombres, todos fueron tratados con fototerapia UVA1 para las diferentes patologías. El rango de edad de los pacientes fue entre 1 - 92 años, con un promedio de edad de 38,6. El 30.39 % (n: 224) de los pacientes referían haber recibido tratamiento previo como se describe en grafico 1

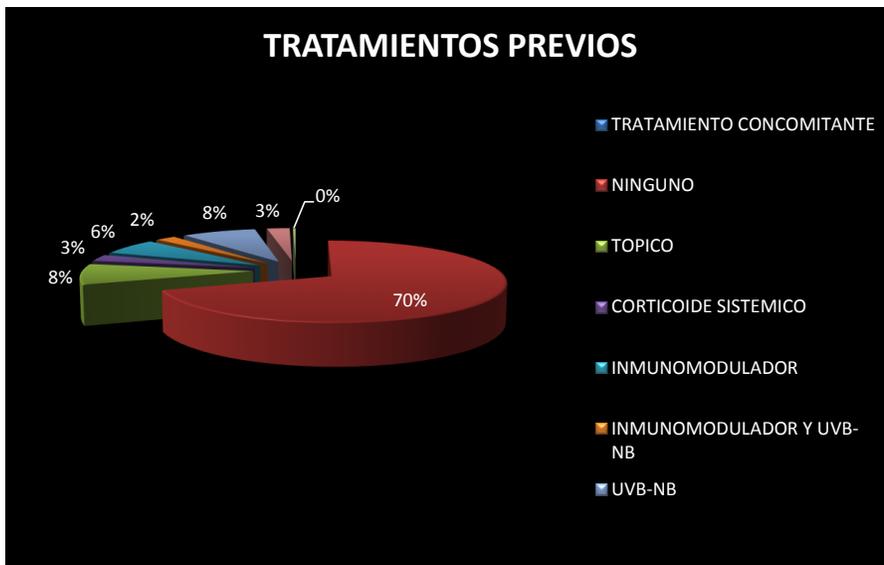


Grafico 1

## DOSIS DE UVA-1 RECIBIDAS

Del total de los pacientes estudiados el 1,22% (n:9) recibió dosis muy bajas, el 12,75% (n:94) pacientes dosis baja, el 47,22% (n:348) pacientes recibieron dosis media, el 5,43% (n:40) dosis media alta y el 33,38% (n:246) dosis alta de fototerapia UVA1. En cuanto a la frecuencia de sesiones por semana el 0,68% asistieron a fototerapia 1 vez a la semana, el 4,61% 2 veces por semana, el 77,34% 3 veces por semana, el 2,99% 4 veces por semana, el 12,62% 5 veces por semana y el 1,76% 6 veces por semana.

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO

De los 737 pacientes que fueron tratados con fototerapia UVA1 las dosis acumuladas oscilaron entre 10 – 39300 J/cm<sup>2</sup>, con una media de 4672 J/cm<sup>2</sup>.

La respuesta clínica a la fototerapia UVA1 fue favorable en 84,26% (n:621) de los casos.

## RESPUESTA CLÍNICA EN LAS DIFERENTES PATOLOGÍAS CON LOS REGÍMENES DE UVA1 UTILIZADOS

Las patologías más prevalentes en nuestro estudio fueron dermatitis atópica 32,70% (n:241), morfea 22,8% (n:168), linfomas cutáneos 9,63% (n:71), prurigos 6,11% (n:45), y liquen plano 5,02% (n:37), todas estas entidades con respuesta clínica variable como se describe a continuación.

### DERMATITIS ATÓPICA

241 pacientes tenían diagnóstico de dermatitis atópica severa, el 52,47 % eran hombres y 47,3% eran mujeres. De estos pacientes el 82,57% (n:199) tuvieron mejoría clínica. Dentro de los pacientes que presentaron mejoría clínica, el 42,71% fueron tratados con dosis media, el 32,66% con dosis bajas, el 21,61% con dosis altas, el 2,51% con dosis media alta y el 0,5% con dosis muy bajas. De ellos, el 80,4% fueron 3 veces por semana, el 12,56 % 5 veces por semana, el 3,02% 2 veces por semana, el 2,51% 4 veces por semana, el 1,01% 1 vez por semana, y el 0,5% 6 veces por semana. El 40,2% de los pacientes obtuvieron una respuesta clínica favorable a los 2 meses de tratamiento, el 18,59% al mes, el 17,59% a los 3 meses, el 7,54% a los 4 meses, el 4,52% a los 5 meses y de los 6 meses en adelante se observó una respuesta en el 11,56%. La dosis media a la cual presento mejoría clínica fue de 1,588 J.

### MORFEA

168 pacientes tenían diagnóstico de morfea, el 21,43% eran hombres y el 78,57% eran mujeres, el 93,45% (n:157) de los pacientes tratados con fototerapia UVA-1 tuvieron mejoría clínica. De los pacientes que obtuvieron mejoría clínica el 54,78% fueron tratados con dosis alta, el 38,85% con dosis media, el 5,73% con dosis media alta, el 0,64% con dosis baja. El 69,43% de los pacientes que obtuvieron mejoría clínica asistieron a fototerapia UVA1 3 veces por semana, el 20,38% 5 veces por semana, el 5,73% 4 veces por semana, el 3,82 % 6 veces

por semana, el 0,64% 2 veces por semana. El 38,86% obtuvo una respuesta a los 2 meses, el 17,83% a los 3 meses, el 15,29% al mes, el 12,10% a los 4 meses, el 9,55% a los 5 meses y el 6,37% a los 6 meses. La dosis media a la cual presento mejoría fue de 2,865 J.

### **DESORDENES LINFOPROLIFERATIVOS**

Se evaluaron 71 pacientes con linfoma cutáneo de los cuales 49,3 % eran hombres y el 50,7 % fueron mujeres, 66 pacientes fueron diagnosticados clínica e histológicamente con Micosis Fungoides, 3 pacientes con papulosis linfomatoide y 2 con hiperplasia linfoide atípica. Presentaron una mejoría clínica del 87,32 % (n: 62) dado por mejoría clínica e histológica. De los pacientes que obtuvieron mejoría clínica el 66,13% fueron tratados con dosis alta, el 27,42% fueron tratadas con dosis media, el 4,84% con dosis media alta, y el 1,61% con dosis baja. La frecuencia con la cual se administró fototerapia UVA1 en los pacientes con respuesta clínica favorable fue en el 80,65% 3 veces por semana, el 14,52% 5 veces por semana, el 3,22% 6 veces por semana, el 1,61 % 1 vez por semana. La respuesta clínica favorable se obtuvo en el 37,10% a los 2 meses, a los 6 o más meses se observó una respuesta del 17,74%. el 16,13% a los 3 meses , el 11,29% a los 5 meses , 9,68% a los 4, y el 8,06% al mes. La dosis media a la cual presento mejoría fue de 3,274 J.

### **PRURIGOS**

Se evaluaron 45 pacientes con prurigo de los cuales 40% eran hombres y el 60 % eran mujeres, el 88,89 % (n: 40) obtuvieron mejoría clínica. De los pacientes que obtuvieron mejoría clínica el 60% fue tratado con dosis media , el 25% fueron tratadas con dosis alta, el 7,5% con dosis baja , y el 7,5% con dosis media alta. La frecuencia con la cual se administró fototerapia UVA1 fue en el 85% 3 veces por semana, en el 7,5% 5 veces por semana, y el 7,5% 2 veces por semana. La respuesta clínica favorable se obtuvo en el 42,5% a los 2 meses, el 22,5% al mes, el 12,5 % a los cuatro meses, el 7,5% a los 3 meses, el 5% a los 5 meses, y a los 6 o más meses se observó una respuesta del 10%. La dosis media a la cual presento mejoría fue de 1,825 J.

### **LIQUEN PLANO**

Se evaluaron 27 pacientes con liquen plano, de los cuales 5 eran hombres y 22 eran mujeres, el 81,48 % (n: 22) obtuvieron mejoría clínica. De los pacientes que obtuvieron mejoría clínica el

81,82 % fue tratado con dosis media, el 13,64% con dosis media alta, y el 4,55% fueron tratadas con dosis alta. La frecuencia con la cual se administro fue en el 95,45% 3 veces por semana, el 4,55 % 1 vez por semana. La respuesta clínica favorable se obtuvo en el 72.7% en los primeros 3 meses, y el 27.3% entre el 4 y 5 mes. La dosis media a la cual presento mejoría fue de 1,634 J.

Otras patologías dermatológicas tratadas con fototerapia UVA1, se describirán en la tabla 2.

Enfermedad	Pacientes	Hombres	Mujeres	Respuesta Favorable	Dosis	Respuesta	Frecuencia	Tiempo de Respuesta					
Psoriasis	34	70.59%	29.41%	64.71%	Dosis Media	72.73%	3 veces/sem	7.3 meses					
Eccemas	28	46.43%	53.57%	82.14%	Dosis Media	60.9%	3 veces/sem	3.9 meses					
Esclerosis sistémica	20	50%	50%	85%	Dosis Alta	70.6%	3 veces/sem	6.5 meses					
Prurito	15	26.67%	73.33%	60%	Dosis Media	88.9%	3 veces/sem	8.9 meses					
Mastocitosis	15	73.33%	26.67%	80%	Dosis Media	58.3%	3 veces/sem	7.5 meses					
Liquen amiloide	10	50%	50%	80%	Dosis Alta	50%	3 veces/sem	7.5 meses					
Erupción polimorfa lumínica	9	66.67%	33.33%	66.67%	Dosis muy baja	100%	2-3 veces/sem	1.00 meses					
Granuloma anular	9	77.78%	22.22%	100%	Dosis media	66.7%	3 veces/sem	6.7 meses					
Eritrodermia	7	71.4%	28.6%	100%	Dosis media	57.51%	3-5 veces/sem	5.0 meses					
Pitiriasis liquenoide Aguda y Crónica	6	83.3%	16.7%	66.67%	Dosis media	100%	3 veces/sem	1.00 meses					
Injerito contra huesped	4	50%	50%	75%	Dosis Alta	33.3%	Dosis media	33.3%	Dosis baja	33.3%	3 veces/sem	1.00 meses	50% 3 meses
Mucinosis folicular	3	66.67%	33.33%	66.67%	Dosis media	100%	3 veces/sem	1.00 meses					
Síndrome de Hipereosinofílico	3	66.67%	33.33%	100%	Dosis Alta	33.3%	Dosis media	33.3%	Dosis baja	33.3%	3 veces/sem	1.00 meses	
Queoloides	2	0%	100%	100%	Dosis Alta	100%	2 veces/sem	1.00 meses					
Foliculitis eosinofílica	2	100%	0%	100%	Dosis media	100%	2-3 veces/sem	1.00 meses					
Amiloidosis macular	2	0%	100%	50%	Dosis media	100%	3 veces/sem	1.00 meses					

Tabla 2. Otras patologías dermatológicas tratadas con fototerapia UVA1

Así mismo fueron tratados pacientes con: enfermedad de Grover, eritema anular centrifugo, erupción liquenoide, foliculitis perforante, necrobiosis lipoidica, paniculitis lúpica, parapsoriasis, psuedoxantoma elástico, en las cuales se observó mejoría clínica parcial, y un paciente con lupus tumidus que no mejoro. Con lo anterior no se pueden dar conclusiones definitivas por el tamaño de la muestra.

## EFFECTOS ADVERSOS

En todos los pacientes tratados con fototerapia UVA1 se observó bronceado. El 23.12% (n: 170) de los pacientes presentó algún efecto adverso, como se describe en el grafico 2.

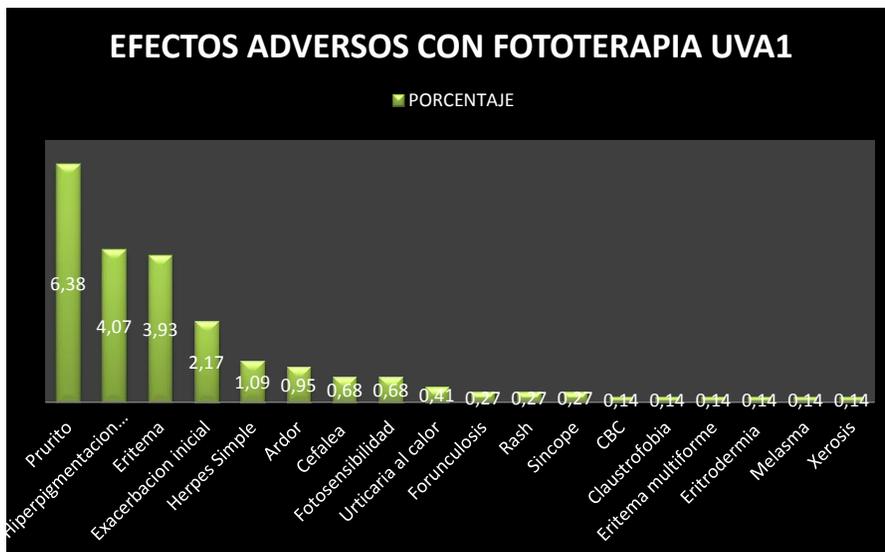


Grafico 2. Efectos adversos con fototerapia UVA1

#### RECAÍDAS POR GRUPO DE ENFERMEDADES

El porcentaje total de recaídas fue del 14,79% (n:109). Se observó mayor recaídas en pacientes con dermatitis atópica, de los cuales el 18,3% recayeron. Respecto de los pacientes con morfea el 11,31% presentaron recaída. En el grupo de los linfomas cutáneos el 15,5% recayó. Los pacientes con liquen presentaron una recaída del 8,1%. Las patologías que no presentaron recaída fueron Enfermedad Injerto contra Huésped, Erupción liquenoide, foliculitis eosinofílica, foliculitis perforante, granuloma anular, lupus tumidus, mucinosis folicular, necrobiosis lipoidica, parapsoriasis, pseudolinfoma, pseudoxantoma elástico, queloides y síndrome hipereosinofílico. El resto de patologías se resumen en la Grafico 3.

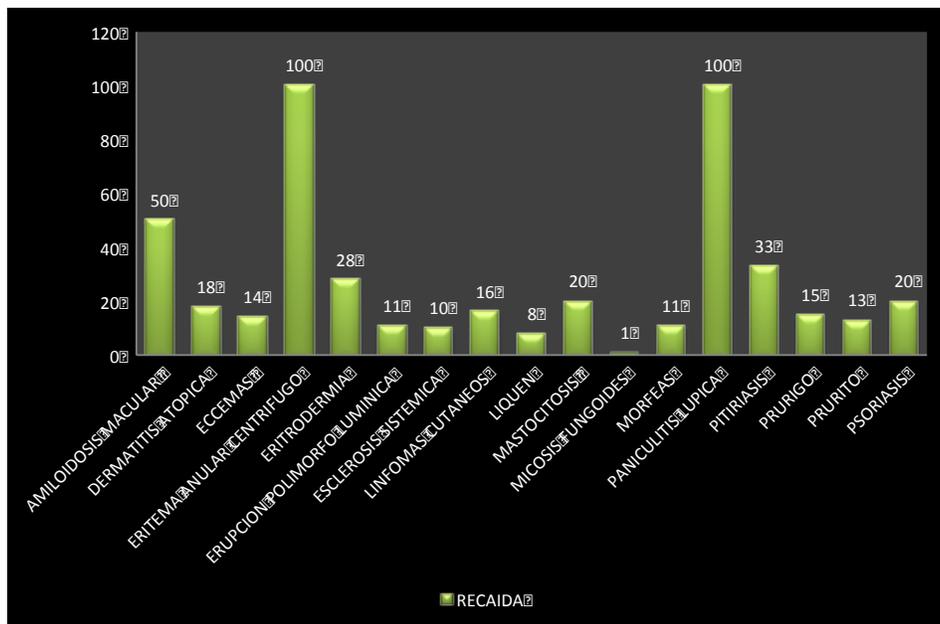


Gráfico 3. Porcentaje de recaídas en las diferentes patologías

## Discusión

Fototerapia UVA1 ha sido reportada como tratamiento efectivo para diferentes patologías dermatológicas(25). En la dermatitis atópica, se ha demostrado una disminución en la severidad del más del 50%(26). La fototerapia UVA1 tiene la capacidad de inducir apoptosis de linfocitos T helper, disminuye el número de células de Langerhans dérmicas, altera la expresión de citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ), IL-12, interferón gamma y moléculas de adhesión celular (ICAM 1)(17,26–29). Debido a estos efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios la fototerapia UVA1 es de gran utilidad en pacientes que no han respondido o con respuesta parcial a otro tipo de fototerapia, ni medicamentos inmunomoduladores. Así mismo, el prurito constituye uno de los síntomas que más afectan la calidad de vida en los pacientes con dermatitis atópica, en su patogénesis se encuentra un imbalance entre la semaforina 3A (Sema3A) y el factor de crecimiento neural (NGF). La semaforina 3A (Sema3A) es la encargada de inhibir el factor de crecimiento neural (NGF). Los niveles de Sema3A, en los pacientes con dermatitis atópica se encuentran disminuidos,

mientras que los del NGF se encuentran elevados(22,30). La radiación ultravioleta aumenta la expresión de Sema3A y disminuye los niveles de NGF, así como los de la interleuquina 31 (IL31), produciendo una disminución significativa del prurito(23,24). En cuanto a las dosis efectiva en el tratamiento de la dermatitis atópica se han descrito dosis medias y altas (15,18,25,31) mientras que otros autores han demostrado efectividad con dosis altas(15,29). Al evaluar los resultados de se demuestra que la dosis media es adecuada y suficiente para el aclaramiento de las lesiones. En nuestro estudio de los 241 pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica tratadas con fototerapia UVA1 199 tuvieron mejoría clínica con dosis medias y bajas y presentaron disminución significativa del prurito.

La morfea es una enfermedad crónica de tejido conectivo. En cuanto al tratamiento, el uso de fototerapia UVA1 se encuentra actualmente apoyada por un nivel de evidencia 1A(3,25). Su efectividad esta dada por la supresión de proliferación fibroblástica, la inhibición de la síntesis de colágeno así como promover su degradación, induce apoptosis de células T y regula la expresión de TGF beta, Interferón gamma, metaloproteinasas e interleuquina 6 y 8(9). Kreuter et al demostraron mejoría en todos los pacientes tratados con UVA1 a dosis bajas, medias, y altas sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre estos tres grupos(32). Mientras que Su y Sator han demostrado mejoría con dosis bajas y medias(33–35). Nuestro estudio concuerda con Stege et al, que demostró que dosis altas 4 veces por semana son efectivas en el tratamiento de morfea(36). 168 pacientes tratados con fototerapia UVA1 tuvieron una tasa de respuesta favorable del 93,45%, con mejoría a dosis medias y altas, 3 veces por semana. Lo cual confirma la efectividad de este tratamiento a estas dosis, comparado con estudios previos.

La fototerapia UVA1 a dosis medias y bajas ha sido reportada como favorable para esclerosis sistémica en múltiples estudios(25)(37,38), nosotros encontramos que de 20 pacientes la respuesta fue del 85% con dosis altas. Clínicamente se observó una respuesta adecuada dada por disminución en la rigidez articular de manos, aumento de la elasticidad en la piel, mejoría de las contracturas de predominio en zonas acrales y aumento de la apertura oral. Así mismo los pacientes reportaron incremento en su funcionalidad por lo cual se encontraban altamente satisfechos.

Previos estudios de dermatitis atópica demuestran que la eficacia de fototerapia UVA1 es mediada por la apoptosis de linfocitos T, por lo cual investigadores evaluaron su uso en linfomas cutáneos de células T. Plettenberg y colaboradores trataron 3 pacientes con linfomas

cutáneos en estadios IA y IB con fototerapia UVA1 donde se observó una mejoría clínica e histológica de todos los pacientes(39). Múltiples estudios han demostrado que el uso de fototerapia UVA1 causa la generación de especies reactivas de oxígeno lo cual induce apoptosis de células T y es superior a PUVA dado su mecanismo de apoptosis inmediato independiente de p53. Nuestros resultados reportaron una efectividad del 87% la cual fue evaluada tanto clínicamente como histológicamente.

La fototerapia UVA1 constituye nivel de evidencia B para el tratamiento de los prurigos(25). Gambichler et al comparo en prurigo subagudo, la fototerapia UVA1 a dosis medias con fototerapia UVB-NB encontrándose mejores resultados en el primer grupo(40). Por nuestra parte encontramos una respuesta clínicamente favorable del 88.9% con dosis medias de fototerapia UVA1, 3 veces por semana. Así mismo, encontramos una disminución de la sensación de prurito en estos pacientes, la cual puede ser explicada por la normalización de la expresión de la semaforina 3A y el factor de crecimiento neural involucrados en el prurito del prurigo(22,23,41).

En cuanto al liquen plano, Polderman et al realizó tratamiento con UVA1 en 4 pacientes con esta patología quienes no habían respondido a otros tratamientos sistémicos, encontrando mejoría en la totalidad de los pacientes(19). Nosotros observamos una respuesta favorable del 82% y encontramos respuesta clínica con dosis medias.

Dentro de los tratamientos efectivos para psoriasis se encuentran terapias supresivas contra los linfocitos T directamente o por modulación de las citoquinas proinflamatorias. UVA1 ha sido planteada como alternativa para el tratamiento de pacientes con psoriasis vulgar evidenciándose disminución de PASI (índice de severidad de psoriasis)(42) En nuestra muestra analizada (n=34), encontramos una disminución del PASI en el 64% de los casos, los cuales fueron tratados con dosis medias.

La respuesta en cuanto a los queloides en UVA1 ha sido variable en la literatura(2,43) aunque en nuestro estudio encontramos mejoría clínica de los 2 pacientes consistente en aplanamiento de los queloides y mejoría del prurito.

El tratamiento de UVA1 para liquen amiloide hasta el momento no ha sido descrito en la literatura, nosotros encontramos una respuesta favorable dado por mejoría clínica de la lesión y disminución del prurito en 8 de 10 pacientes sin embargo estudios futuros deben ser realizados para corroborar esta efectividad .

La UVA1 ha sido descrita como manejo para las mastocitosis cutáneas debido a una disminución en el número de mastocitos con una mejoría clínica consecuente. Encontramos una respuesta del 80% (11/15) dada por disminución del prurito. Todos los pacientes fueron tratados con dosis medias y altas. En estudios previos no se ha encontrado diferencia significativa entre las dos dosis(13). Brockow y Metcalfe describe UVA1 como una terapia efectiva, con una recaída alta a los pocos meses(44), mientras que Gobello et al describe la mejoría de síntomas con seguimiento de 6 meses sin recaídas. Lo cual concuerda con nuestro estudio.

En cuanto a prurito, de los 15 pacientes en este grupo, encontramos una mejoría de del 60%, sin embargo no se obtuvo respuesta en el paciente con prurito renal. Sin embargo, en 2 de 3 pacientes con prurito por cirrosis hepática refirieron mejoría de la sintomatología. Por otro lado en el prurito sin materia la respuesta fue favorable en 7 de 11 pacientes (63.6%). Sin embargo, se deben realizar estudios futuros debido a ausencia de estudios clínicos previos en cuanto al tratamiento de estas patologías.

En mucinosis folicular los estudios en cuanto a la efectividad y experiencia con UVA1 en esta patología son limitados a 13 pacientes tratados con dosis medias de UVA1 5 veces a la semana, los cuales presentaron mejoría de las lesiones(45), en nuestro estudio encontramos una respuesta favorable del 66%, todos tratados con dosis medias.

En enfermedad injerto contra huésped la fototerapia UVA1 esta indicada en enfermedad cutánea refractaria a esteroides y es una terapia indicada como segunda línea de tratamiento tanto en pacientes pediátricos como en adultos, obteniendo unas altas tasas de respuesta(46,47). En nuestro estudio encontramos una respuesta favorable del 70%, lo cual coincide con la literatura, sin embargo esta respuesta se produjo con diferentes dosis de fototerapia UVA1 por lo cual debe ser confirmado en estudios con mayor número de pacientes.

Otras patologías descritas en la literatura con variable grado de respuesta al tratamiento con UVA1 son erupción polimorfa lumínica, granuloma anular, eritrodermia, pitiriasis liquenoides(48).

## Conclusiones

La fototerapia UVA1 es una alternativa para el manejo de patologías dermatológicas como en dermatitis atópica y morfea. En dermatitis atópica severa en niños es una herramienta terapéutica alternativa sin los efectos sistémicos de otros medicamentos. Por lo cual sugerimos el uso de dosis bajas y medias con una frecuencia de 3 veces por semana para la dermatitis atópica. En cuanto a morfea el uso de fototerapia UVA1 ha venido en asenso y se sugiere como primera línea de tratamiento a dosis altas 3 veces por semana por al menos 2 meses. En los linfomas cutáneos la fototerapia UVA1 constituye una importante alternativa terapéutica debido a que carece de los efectos adversos del psoraleno, y sugerimos su uso en dosis medias y altas , siendo ideal para pacientes pediátricos.

La fototerapia UVA1 se sugiere como una alternativa terapéutica para el tratamiento de prurigos, liquen plano recalcitrante, queloides, mastocitosis cutánea, prurito y enfermedad injerto contra huésped.

## Bibliografía

1. Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2010 Feb;28(1):73–80.
2. Tewari A, Grage MML, Harrison GI, Sarkany R, Young AR. UVA1 is skin deep: molecular and clinical implications. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2013 Jan;12(1):95–103.
3. Walker D, Jacobe H. Phototherapy in the age of biologics. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Dec;30(4):190–8.
4. Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br. J. Dermatol.* 2003 Apr;148(4):626–37.
5. Zandi S, Kalia S, Lui H. UVA1 phototherapy: a concise and practical review. *Skin Therapy Lett.* 2012 Jan;17(1):1–4.
6. Kroft EBM, Berkhof NJG, Van de Kerkhof PCM, Gerritsen RMJP, De Jong EMGJ. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008 Dec;59(6):1017–30.
7. Kerr AC, Ferguson J, Attili SK, Beattie PE, Coleman AJ, Dawe RS, et al. Ultraviolet A1 phototherapy: a British Photodermatology Group workshop report. *Clin. Exp. Dermatol.* 2012 Apr;37(3):219–26.
8. Mouret S, Philippe C, Gracia-Chantegrel J, Banyasz A, Karpati S, Markovitsi D, et al. UVA-induced cyclobutane pyrimidine dimers in DNA: a direct photochemical mechanism? *Org. Biomol. Chem.* 2010 Apr 7;8(7):1706–11.
9. Robinson KS, Traynor NJ, Moseley H, Ferguson J, Woods JA. Cyclobutane pyrimidine dimers are photosensitized by carprofen plus UVA in human HaCaT cells. *Toxicol In Vitro.* 2010 Jun;24(4):1126–32.
10. Douki T, Reynaud-Angelin A, Cadet J, Sage E. Bipyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions are the main type of DNA damage involved in the genotoxic effect of solar UVA radiation. *Biochemistry.* 2003 Aug 5;42(30):9221–6.
11. Epe B. DNA damage spectra induced by photosensitization. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2012 Jan;11(1):98–106.

**Con formato:** Fuente: (Predeterminada) Arial, Negrita, Color de fuente: Énfasis 1, Inglés (Estados Unidos)

**Con formato:** Inglés (Estados Unidos)

**Con formato:** Fuente: Sin Negrita, Color de fuente: Negro

**Con formato:** Inglés (Estados Unidos)

12. Basu-Modak S, Tyrrell RM. Singlet oxygen: a primary effector in the ultraviolet A/near-visible light induction of the human heme oxygenase gene. *Cancer Res.* 1993 Oct 1;53(19):4505–10.
13. Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M, et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J. Exp. Med.* 1997 Nov 17;186(10):1763–8.
14. Fruman DA, Klee CB, Bierer BE, Burakoff SJ. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1992 May 1;89(9):3686–90.
15. Musson REA, Hensbergen PJ, Westphal AH, Temmink WPM, Deelder AM, Van Pelt J, et al. UVA1 radiation inhibits calcineurin through oxidative damage mediated by photosensitization. *Free Radic. Biol. Med.* 2011 May 15;50(10):1392–9.
16. El-Mofty M, Mostafa W, Esmat S, Youssef R, Bousseila M, Nagi N, et al. Suggested mechanisms of action of UVA phototherapy in morphea: a molecular study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004 Apr;20(2):93–100.
17. Fisher GJ, Kang S. Phototherapy for scleroderma: biologic rationale, results, and promise. *Curr Opin Rheumatol.* 2002 Nov;14(6):723–6.
18. Scheinfeld NS, Tutrone WD, Weinberg JM, DeLeo VA. Phototherapy of atopic dermatitis. *Clin. Dermatol.* 2003 Jun;21(3):241–8.
19. Syed ZU, Hamzavi IH. Role of phototherapy in patients with skin of color. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Dec;30(4):184–9.
20. Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR, Jacobe H, Bergamo BM, Elmets C, et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006 Oct;22(5):247–53.
21. 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 Feb;26(2 Pt 1):225–30.
22. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Sönnichsen N, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*

1998 Apr;38(4):589–93.

23. Grabbe J, Welker P, Humke S, Grewe M, Schöpf E, Henz BM, et al. High-dose ultraviolet A1 (UVA1), but not UVA/UVB therapy, decreases IgE-binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema. *J. Invest. Dermatol.* 1996 Sep;107(3):419–22.

24. 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 Feb;139(2):223–4.

25. Majoie IML, Oldhoff JM, Van Weelden H, Laaper-Ertmann M, Bousema MT, Sigurdsson V, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009 Jan;60(1):77–84.

26. Von Kobyletzki G, 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 Dec;41(6):931–7.

27. Kowalzik L, Kleinheinz A, Weichenthal M, Neuber K, Köhler I, Grosch J, et al. Low dose versus medium dose UV-A1 treatment in severe atopic eczema. *Acta Derm. Venereol.* 1995 Jan;75(1):43–5.

28. Polderman MCA, Wintzen M, Van Leeuwen RL, De Winter S, Pavel S. Ultraviolet A1 in the treatment of generalized lichen planus: a report of 4 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004 Apr;50(4):646–7.

29. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, Holland-Letz T, Boms S, Skrygan M, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br. J. Dermatol.* 2009 Mar;160(3):652–8.

30. Abeck D, Schmidt T, Fesq H, Strom K, Mempel M, Brockow K, et al. Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000 Feb;42(2 Pt 1):254–7.

31. Dittmar HC, Pflieger D, Schöpf E, Simon JC. [UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis]. *Hautarzt.* 2001 May;52(5):423–7.

32. Sator P-G, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A. Medium-dose is

more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009 May;60(5):786–91.

33. Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S, et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997 Jun;36(6 Pt 1):938–44.

34. Kerschner M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, Von Kobyletzki G, Freitag M, et al. Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998 Jan;38(1):21–6.

35. Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, Masclee AA, Heickendorff L, Breedveld FC, et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000 Dec;43(6):1017–23.

36. Ju M, Chen K, Chang B, Gu H. UVA1 irradiation inhibits fibroblast proliferation and alleviates pathological changes of scleroderma in a mouse model. *J Biomed Res.* 2012 Mar;26(2):135–42.

37. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006 Mar;54(3):440–7.

38. Rose RF, Turner D, Goodfield MJD, Goulden V. Low-dose UVA1 phototherapy for proximal and acral scleroderma in systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009 Jun;25(3):153–5.

39. Su O, Onsun N, Onay HK, Erdemoglu Y, Ozkaya DB, Cebeci F, et al. Effectiveness of medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in localized scleroderma. *Int. J. Dermatol.* 2011 Aug;50(8):1006–13.

40. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Apr;40(4):453–9.

41. Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, Brockmeyer N, Von Kobyletzki G, Freitag M, et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004 May;50(5):740–7.

42. Lim IGS, Schrieber L. Management of systemic sclerosis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2002 Nov;4(11 Suppl):953–7.
43. Von Kobyletzki G, Uhle A, Pieck C, Hoffmann K, Altmeyer P. Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol.* 2000 Feb;136(2):275–6.
44. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000 Oct;43(4):670–4.
45. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood.* 1997 Jul 1;90(1):354–71.
46. Godar DE. UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways. *J. Invest. Dermatol.* 1999 Jan;112(1):3–12.
47. Plettenberg H, Stege H, Megahed M, Ruzicka T, Hosokawa Y, Tsuji T, et al. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999 Jul;41(1):47–50.
48. McGrath H Jr. Ultraviolet-A1 irradiation decreases clinical disease activity and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1994 Apr;12(2):129–35.
49. Aljasser MI, Lui H, Ball NJ, Kalia S. Persistent polymorphous light eruption after ultraviolet A1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013 Feb;29(1):52–4.
50. Beissert S, Ständer H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000 Jun;42(6):1030–2.
51. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Happe M, Bacharach-Buhles M, Hoffmann K, et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosis: results of a preliminary study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002 Feb;46(2):251–5.
52. Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006 May;31(3):343–7.

53. Tharp MD, Longley BJ Jr. Mastocytosis. *Dermatol Clin.* 2001 Oct;19(4):679–696, viii–ix.
54. Marone G, Spadaro G, Granata F, Triggiani M. Treatment of mastocytosis: pharmacologic basis and current concepts. *Leuk. Res.* 2001 Jul;25(7):583–94.
55. Gobello T, Mazzanti C, Sordi D, Annessi G, Abeni D, Chinni LM, et al. Medium- versus high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: a pilot study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003 Oct;49(4):679–84.
56. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexasel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J. Invest. Dermatol.* 2010 Aug;130(8):2092–7.
57. 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. U.S.A.* 2004 Apr 6;101(14):4954–9.
58. Wallenfang K, Stadler R. [Association between UVA1 and PUVA bath therapy and development of malignant melanoma]. *Hautarzt.* 2001 Aug;52(8):705–7.
59. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Graziotin TC, Ring J, Eberlein B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008 Feb;24(1):19–23.
60. Jacobe HT, Cayce R, Nguyen J. UVA1 phototherapy is effective in darker skin: a review of 101 patients of Fitzpatrick skin types I-V. *Br. J. Dermatol.* 2008 Sep;159(3):691–6.

## ANEXOS

### ANEXO NÚMERO 1 GUIA PARA EL DILIGENCIAMIENTO DE FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

#### **Fototerapia UVA1 experiencia en una cohorte de pacientes del Hospital Militar Central y la Unidad Dermatológica de Fototerapia en Bogotá, Colombia**

A continuación se describirá con detalle la forma adecuada del diligenciamiento de la base de datos para la realización del estudio.

- A. AÑO : Diligencie el año en el cual el paciente inicio el tratamiento de fototerapia
- B. OCUPACION Diligencie la ocupación del paciente en el momento de la consulta
- C. NUMERO DE IDENTIFICACION: Numero del documento de identidad del paciente.
- D. TELEFONO: Identificar numero o números de teléfono en Historia Clínica con el fin de contar con esta información en caso de ser necesario contactar al paciente por falta de información o para seguimiento.
- E. EDAD: Indicar en números enteros la edad en años cumplida del paciente en el momento de la consulta
- F. GENERO del paciente, diligenciar 1 o 2 según corresponda: Masculino o Femenino
- G. PATOLOGIA Diligencie el nombre del diagnóstico de la enfermedad dermatológica a tratar con fototerapia UVA1
- H. BIOPSIA Diligencie **Si** cuando el paciente tiene biopsia confirmatoria de la patología dermatológica en el momento el inicio del tratamiento o durante el mismo. Diligencie **No** cuando el paciente no tenga biopsia confirmatoria de la patología dermatológica en el momento del inicio del tratamiento o durante el mismo

- I. TRATAMIENTO CONCOMITANTE diligenciar el tratamiento en el cual se encuentra el paciente en el momento del inicio del tratamiento con fototerapia UVA1 especificando si se trata de tratamiento tópico , sistémico o ambos y cuál de ellos.
- J. RESPUESTA CLINICA Se expresara en FAVORABLE, DESFAVORABLE O NO REPORTADA .
- FAVORABLE cuando el dermatólogo de consulta externa de la Unidad Dermatológica de Fototerapia haya valorado el paciente en los controles respectivos y haya encontrado mejoría de las lesiones en piel con respecto al cuadro inicial.
  - DESFAVORABLE cuando el dermatólogo de consulta externa de la Unidad Dermatológica de Fototerapia haya valorado el paciente en los controles respectivos y haya encontrado empeoramiento o pobre respuesta de las lesiones en piel con respecto al cuadro inicial.
  - NO REPORTADA cuando no haya registro en la historia clínica de la respuesta clínica del paciente bien sea por pérdida de seguimiento o no asistencia del paciente a los controles
- K. DOSIS INICIAL Cantidad de rayos ultravioleta dado en unidades radiométricas (mj/cm<sup>2</sup>) con lo cual se empieza la terapia determinado por un dermatólogo en consulta externa de la Unidad Dermatológica de Fototerapia, según la patología a tratar, edad y cuadro clínico al momento de la valoración inicial. Se expresara así: Se expresara en mj/cm<sup>2</sup> y la frecuencia semanal y se clasificara en
- Dosis baja (20-30mj/cm<sup>2</sup>) Dosis media (50-60mj/cm<sup>2</sup>)
  - Dosis media-alta (50-120 mj/cm<sup>2</sup>)
  - Dosis alta (130mj/cm<sup>2</sup>)
- L. DOSIS A LA CUAL PRESENTO MEJORIA Cantidad de rayos ultravioleta dado en unidades radiométricas (mj/cm<sup>2</sup>) en la cual el dermatólogo de la unidad de fototerapia ve una mejoría de su dermatosis de base. Ingrese la dosis acumulada de UVA1 al momento en el cual el paciente es valorado por el médico y este último encuentra mejoría en el paciente reportada en la historia clínica.
- M. DOSIS ACOMULADA: medida en mj/cm<sup>2</sup> diligencie según la dosis acumulada encontrada en la historia clínica

N. EFECTOS ADVERSOS: consigne el efecto adverso encontrado por el médico dermatólogo en el momento de la valoración de los controles o expresado por el paciente en los mismos.

O. RECAIDA: diligencie

- Si: cuando el paciente presentó recaída de su enfermedad dermatológica de base posterior al finalizar el tratamiento con fototerapia UVA1 y requirió tratamientos posteriores con la misma

Q. TRATAMIENTOS PREVIOS: Diligencie los tratamientos previos que haya tenido el paciente antes de iniciar el tratamiento con fototerapia UVA1

**ANEXO NUMERO 2 FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS**

**Fototerapia UVA1 experiencia en una cohorte de pacientes del Hospital Militar Central y la Unidad Dermatológica de Fototerapia en Bogotá, Colombia**

**AÑO** \_\_\_\_\_

**OCUPACION** \_\_\_\_\_

**IDENTIFICACION** \_\_\_\_\_

**TELÉFONOS** \_\_\_\_\_

**EDAD:** \_\_\_\_\_ **AÑOS**

**GÉNERO**

- **MASCULINO**
- **FEMENINO**

**PATOLOGIA:** \_\_\_\_\_

**BIOPSIA:** SI ( ) NO ( )

**TRATAMIENTO CONCOMITANTE** \_\_\_\_\_

- **TOPICO**
- **SISTEMICO**
- **TOPICO Y SISTEMICO**

**RESPUESTA CLINICA:**

- **FAVORABLE ( )**
- **DESFAVORABLE ( )**

- NO REPORTADA ( )

DOSIS INICIAL \_\_\_\_\_ MJ/CM2

- Dosis baja (20-30mj/cm2) Dosis media (50-60mj/cm2)
- Dosis media-alta (50-120 mj/cm2)
- Dosis alta (130mj/cm2)

DOSIS A LA CUAL PRESENTO MEJORIA \_\_\_\_\_ MJ/CM2

DOSIS ACOMULADA: \_\_\_\_\_ MJ/CM2

EFFECTOS ADVERSOS: \_\_\_\_\_

RECAIDA: SI ( ) NO ( )

TRATAMIENTOS PREVIOS : \_\_\_\_\_

1. TÒPICO
2. SISTÈMICO
3. TÒPICO Y SISTÈMICO