

UVA-1: oportunidad terapéutica en la esclerosis sistémica

UVA-1: Therapeutic opportunity in systemic sclerosis.

Andrea Castaño-Villegas,¹ Oscar Valencia-Ocampo,² Leonardo Medina-Albis,² Margarita Velásquez-Lopera³

Resumen

ANTECEDENTES: La esclerosis sistémica se caracteriza por el engrosamiento de la piel y afectación sistémica, que involucra los sistemas musculoesquelético, renal, pulmonar, cardíaco y gastrointestinal, con complicaciones fibróticas, vasculares o ambas. La fototerapia UVA-1 se ha abierto paso como una alternativa terapéutica para el tratamiento de la piel en la esclerosis sistémica porque logra una penetración más profunda en la dermis y la disminución de la fibrosis.

CASOS CLÍNICOS: Cuatro pacientes femeninas con esclerosis sistémica que fueron tratadas con fototerapia UVA-1. La edad promedio fue de 53 años. Se administraron entre 40 y 50 sesiones, divididas en 3 a 4 sesiones por semana a una dosis de aumento progresivo entre 10 y 40 J/cm². En las 4 pacientes se obtuvo alivio de la esclerosis cutánea, evidenciada por mayor flexibilidad de la piel, mejoría en la apertura oral y disminución general de la fibrosis.

CONCLUSIONES: La fototerapia UVA-1 en dosis bajas es útil en el control de la progresión de la esclerosis en la piel y contribuye a aliviar el dolor y el prurito cutáneo. Se requieren estudios controlados y el uso de métodos clinimétricos para definir el alcance y la efectividad de la fototerapia UVA-1 en los pacientes con esclerosis sistémica.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis sistémica; fototerapia; PUVA; terapia ultravioleta.

Abstract

BACKGROUND: Systemic sclerosis is characterized by thickening of the skin and systemic involvement, which affects the musculoskeletal, renal, pulmonary, cardiac and gastrointestinal systems, with fibrotic and/or vascular complications. The UVA-1 phototherapy has opened the way as a therapeutic alternative for the treatment of the skin in the systemic sclerosis, since it achieves a deeper penetration in the dermis and a decrease in fibrosis.

CLINICAL CASES: Four female patients with systemic sclerosis were treated with UVA-1 phototherapy. The average age was 53 years. They were administered between 40 to 50 sessions, divided into 3 to 4 sessions per week at a dose of progressive increase between 10 and 40 J/cm². In the 4 patients, relief of cutaneous sclerosis was achieved, evidenced by greater flexibility of the skin, improvement in oral opening and general decrease in fibrosis.

CONCLUSIONS: UVA-1 phototherapy in low doses is useful in the control of the progression of sclerosis in skin and contributes to improve pain and cutaneous pruritus. There are necessary to perform controlled studies and the use of clinimetric methods to define the scope and effectiveness of UVA-1 phototherapy in patients with systemic sclerosis.

KEYWORDS: Systemic sclerosis; Phototherapy; PUVA; Ultraviolet therapy.

¹ Dermatóloga, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina.

² Dermatólogo, Unidad de Fotodermatología, Facultad de Medicina. Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM.

³ Dermatóloga, DrSci Ciencias Básicas Biomédicas Inmunología. Docente de la Sección de Dermatología. Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM. Universidad de Antioquia, Colombia.

Recibido: abril 2019

Aceptado: junio 2019

Correspondencia

Oscar Jairo Valencia Ocampo
ojderma@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Castaño-Villegas A, Valencia-Ocampo O, Medina-Albis L, Velásquez-Lopera M. UVA-1: oportunidad terapéutica en la esclerosis sistémica. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):321-331.

ANTECEDENTES

La esclerosis sistémica es un trastorno autoinmunitario del tejido conectivo, caracterizado por alteraciones vasculares, microvasculares, fibrosis y acumulación excesiva de colágeno en la piel y otros órganos, como los pulmones, el tubo gastrointestinal, los riñones, el corazón y el sistema musculoesquelético. Esta enfermedad puede afectar la calidad de vida y causar morbilidad significativa, con manifestaciones clínicas graves, como la ulceración, la pérdida de movimiento, las contracturas articulares y la desfiguración.¹ Se divide en dos subgrupos: la limitada, que puede afectar la piel distal a los codos y las rodillas, la cabeza y el cuello; y la difusa, que generalmente incluye sitios distales y proximales.²

La patogénesis incluye vasculopatía de vasos pequeños, infiltrado inflamatorio con liberación de citocinas y metabolismo extracelular anormal que genera el depósito de colágeno, en relación con cambios funcionales de los fibroblastos y desregulación inmunitaria celular y humoral.² Los pacientes a menudo reciben inmunosupresores sistémicos como tratamiento de su enfermedad visceral, generalmente con efecto mínimo en la esclerosis cutánea. Los tratamientos sistémicos se seleccionan de acuerdo con la manifestación clínica; para tratar la esclerosis cutánea se han administrado metotrexato, mofetil micofenolato, ciclofosfamida, inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y rituximab; para tratar la calcinosis cutis, minociclina, metotrexato, infliximab y rituximab; para tratar el prurito se prescriben antihistamínicos, lubricación, capsaicina y esteroides orales y para tratar las telangiectasias, solo se cuenta con el maquillaje o el láser.³ Sin embargo, el manejo de la esclerosis sistémica y sus manifestaciones cutáneas continúa siendo un reto terapéutico.

En la esclerodermia localizada o morfea, el tratamiento con inmunosupresores ha mostrado

buenos resultados, solos o en combinación con fototerapia y agentes tópicos, como los esteroides de mediana potencia, los análogos de la vitamina D y los inhibidores de la calcineurina.⁴ Debido a que los hallazgos histopatológicos de la morfea y la esclerosis sistémica son indistinguibles, se ha propuesto que los tratamientos dirigidos a la piel contra la morfea podrían aplicarse en el manejo de los cambios cutáneos de la esclerosis sistémica.

Desde 1994, se empezó a usar la fototerapia PUVA como parte esencial del manejo de la esclerodermia localizada;⁴ sin embargo, su uso se ha limitado por los efectos adversos gastrointestinales del psoraleno y su potencial carcinogénico.^{4,5} Otras modalidades de fototerapia que se han usado son la ultravioleta B total (UVB),⁶ cuyo espectro está entre 290 y 320 nm, posteriormente, la UVB de banda estrecha (UVB-BE), que está entre 311 y 313 nm. La inmunosupresión inducida por los UVB permite explicar sus efectos terapéuticos, debido a que alcanza únicamente hasta la epidermis, la utilidad en lesiones dérmicas profundas, diseminadas o progresivas se considera limitada.^{7,8} Una nueva modalidad de fototerapia conocida como UVA-1 (340-400 nm) se ha usado con éxito en el manejo de diversos trastornos esclerosantes^{4,5,8} porque alcanza hasta la dermis profunda y el subcutis superficial, modulando la respuesta de los fibroblastos, las células dendríticas, el endotelio vascular y los linfocitos T.

Los estudios en la esclerodermia sistémica han revelado la neovascularización inducida por UVA-1 y la disminución de la apoptosis endotelial.⁹⁻¹¹ Según un reporte del Grupo Británico de Fotodermatología, la UVA-1 es útil en el tratamiento de afecciones fibrosas de la piel y puede inducir largos periodos de remisión. Entre las enfermedades esclerosantes, este grupo incluye la morfea, la enfermedad de injerto contra huésped esclerodermiforme, la fibrosis sistémica

nefrogénica, el liquen escleroso, el escleredema de Bushke y la esclerosis sistémica.⁹ Además, señalan que la UVA1 puede ser benéfica en condiciones de fibrosis que restrinjan el movimiento articular o torácico y contribuye a detener la progresión de la enfermedad.¹⁰

Se comunica la experiencia del tratamiento de una serie de cuatro casos de esclerosis sistémica tratados con UVA-1 en la Universidad de Antioquia, Medellín Colombia.

CASOS CLÍNICOS

Se comunican las características clínicas y la respuesta a la fototerapia UVA-1 de cuatro pacientes tratadas en una cámara Daavlin modelo 3 serie x350-48, que emite hasta 50 J/cm², siguiendo los esquemas de fototerapia reportados en la bibliografía para esclerosis sistémica.² Se evaluó la esclerosis cutánea, evidenciada por flexibilidad de la piel, la apertura oral y la fibrosis.

La información se obtuvo a partir de la evaluación clínica y la revisión de los archivos clínicos y fotográficos de la unidad de Fotodermatología de la Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, sede IPS Universidad de Antioquia, en el periodo comprendido entre 2013 y 2017.

Aspectos éticos

Los autores declaran confidencialidad en la identidad de las pacientes. Conforme a las normas técnico-científicas establecidas en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, este estudio se considera una investigación sin riesgo, debido a que se basa en información documental. Los pacientes manifestaron su consentimiento informado por escrito.

Cuatro mujeres con esclerosis sistémica fueron tratadas con fototerapia UVA-1 en la unidad de

Fotodermatología de la Universidad de Antioquia, IPS Universitaria, Medellín, Colombia. Su edad promedio fue de 53 años, con límites de 34 y 69 años. Se administraron entre 40 y 50 sesiones, divididas en 3 a 4 sesiones por semana a una dosis de aumento progresivo entre 10 y 40 J/cm². Todas las pacientes se encontraban en manejo multidisciplinario por reumatología, medicina física y rehabilitación y dermatología. Se realizó confirmación histopatológica de la esclerodermia en todos los casos, pero no se realizaron biopsias de control luego de la fototerapia. En las cuatro pacientes se obtuvo alivio de la esclerosis cutánea, evidenciada por mayor flexibilidad de la piel, mejoría en la apertura oral y disminución general de la fibrosis, estos cambios se ilustran en la **Figura 1**.

La fototerapia fue bien tolerada, en ninguna de las pacientes hubo eventos adversos graves, únicamente hubo bronceado de la piel, que es un efecto esperado de este tipo de fototerapia, y una paciente padeció herpes simple.

A continuación se describen las características más importantes de cada caso.

Caso 1

Paciente femenina de 56 años, con cinco años de diagnóstico de esclerosis sistémica, tenía síntomas de fenómeno de Raynaud y esofágicos, xerosis, prurito y artralgias severas. Como comorbilidades refería hipotiroidismo y osteoartritis. Recibía metotrexato 15 mg/semana, ácido fólico 1 mg/día, ácido acetilsalicílico 100 mg, colchicina 1 mg/día, verapamilo 120 mg/día, esomeprazol 40 mg/día, hidrocodona 15 mg/día, acetaminofén 1.5 g/día, pregabalina 150 mg/día, levotiroxina 50 µg/día; además de la aplicación de emolientes y antisolar. Debido a la persistencia de los síntomas de ardor cutáneo y prurito se adicionó tratamiento con fototerapia UVA-1. Al examen



Figura 1. Caso 3: dificultad para los arcos de movimiento (extensión del codo y del hombro; **A y B**); luego de 47 sesiones logra extender el codo y el hombro (**C y D**).

físico se trataba de una paciente de un fototipo II, con cambios de esclerodermia difusa de las extremidades y del rostro, afectaba 20.5% de la superficie corporal total, tenía limitación para la apertura bucal, máculas hipo e hiperpigmentadas en sal y pimienta, además de telangiectasias periungulares, faciales y en el tórax anterior. Recibió tratamiento con fototerapia UVA-1, tres veces por semana, una dosis inicial de 10 J/cm² con incrementos de 5-10 J/cm², hasta una dosis máxima 30 J/cm² y dosis acumulada de 1386 J/cm² en un total de 47 sesiones. La respuesta clínica fue satisfactoria con alivio de la esclerodermia en las regiones acrales y faciales, aumento de los arcos de movimiento en las manos e incremento de la apertura de la boca.

Caso 2

Paciente femenina de 53 años, con ocho años de diagnóstico de esclerosis sistémica, refería síntomas esofágicos y fenómeno de Raynaud, como comorbilidad tenía hipertensión arterial. Recibía tratamiento con mofetil micofenolato 2 g/día, domperidona 60 mg/día, nifodipino 20 mg/día, losartán 100 mg/día y pilocarpina 10 mg/día. Por la severidad de la afectación cutánea se adicionó tratamiento con fototerapia UVA-1. Al examen físico se trataba de una paciente de un fototipo II, con cambios de esclerodermia difusa que afectaban 11% de la superficie corporal en las extremidades y el rostro, tenía limitación para la apertura

bucal y telangiectasias periungulares. Recibió tratamiento con fototerapia UVA-1, cuatro veces por semana, una dosis inicial de 10 J/cm² con incrementos 5-10 J/cm², hasta una dosis máxima de 35 J/cm² y dosis acumulada de 1613 J/cm² en un total de 56 sesiones. La respuesta clínica fue satisfactoria con alivio de la esclerodermia en las regiones acrales y de los arcos de movimiento de los brazos y las manos.

Caso 3

Paciente femenina de 34 años, un año de evolución de esclerodermia rápidamente progresiva e incapacitante por limitación de los arcos de movimiento de las extremidades, síntomas esofágicos y fenómeno de Raynaud. Recibía tratamiento con mofetil micofenolato 3 g/día, prednisolona 5 mg/día, mosaprida 10 mg/día, lansoprazol 30 mg/día, amlodipino 10 mg/día, además de levotiroxina 100 µg/día por hipotiroidismo. Previamente había recibido dos bolos de ciclofosfamida. Debido a la severidad y rápida progresión del cuadro clínico se adicionó fototerapia UVA-1. Al examen físico se trataba de una paciente de un fototipo III, con cambios de esclerodermia difusa que afectaban 36% de la superficie corporal en las extremidades y el rostro, tenía limitación para la apertura bucal y telangiectasias periungulares. Recibió fototerapia UVA-1, cuatro veces por semana, una dosis inicial de 10 J/cm² con incrementos 5-10 J/cm², hasta una dosis máxima de 30 J/cm², dosis acumulada de 1137 J/cm² y un total de 47 sesiones. La respuesta clínica fue satisfactoria, la paciente tuvo disminución leve a moderada de la esclerodermia y mejoría de los arcos de movimiento. Durante la fototerapia la paciente tuvo un episodio de herpes simple, que fue tratado con éxito con valaciclovir oral. Al finalizar la fototerapia la paciente recibió un trasplante autólogo de médula ósea como tratamiento de la esclerosis sistémica.

Caso 4

Paciente femenina de 69 años, con dos años de diagnóstico de esclerosis sistémica, tenía síntomas esofágicos y antecedente patológico de hipotiroidismo. Recibía tratamiento con deflazacort 6 mg/día, azatioprina 100 mg/día, mosaprida 10 mg/día, omeprazol 40 mg/día, levotiroxina 10 µg/día y vitamina D 2000 U/día; además de la aplicación de emolientes y antisolar. Refería endurecimiento de la piel, cambios de pigmentación marrón y disminución de la cantidad de pelos en las extremidades. De manera conjunta con el Servicio de Reumatología se decidió ofrecer manejo adicional con fototerapia UVA-1 contra la esclerodermia y por el buen perfil de seguridad de esta modalidad de fototerapia, previo a esto se suspendió la azatioprina. Al examen físico se trataba de una paciente de un fototipo II, con cambios de esclerodermia difusa de las extremidades y del rostro que afectaban 21% de la superficie corporal total, tenía limitación para la apertura bucal, telangiectasias periungulares, faciales y en el tórax anterior. Recibió tratamiento con fototerapia UVA-1, cuatro veces por semana, una dosis inicial de 10 J/cm² con incrementos de 5-10 J/cm², hasta una dosis máxima de 40 J/cm², dosis acumulada de 1920 J/cm² y un total de 56 sesiones. La respuesta clínica fue satisfactoria con alivio de la esclerodermia en las regiones acrales y faciales; aumento de los arcos de movimiento en las manos, de la apertura de la boca y repilación en las extremidades. Al finalizar este primer ciclo de fototerapia inició tratamiento con metotrexato 15 mg/semana más ácido fólico. Durante el seguimiento permaneció estable de sus síntomas cutáneos por un periodo de 18 meses, posterior a éste la paciente mostró aumento de la esclerodermia, por lo que se ofreció un segundo ciclo de fototerapia UVA-1 con frecuencia de cuatro veces por semana, una dosis inicial de 10 J/cm² con incrementos de 5-10 J/cm² hasta una dosis máxima de 40 J/cm²; la respuesta a este segundo ciclo fue muy

satisfactoria, solo requirió 24 sesiones, acumuló en total una dosis de 2400 J/cm².

DISCUSIÓN

Los avances en la fotobiología han permitido el desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento como la UVA-1, que alcanza hasta la dermis profunda, induce la apoptosis de las células T que infiltran la piel y reduce el depósito de colágeno en la dermis por la inhibición directa de la síntesis de colágeno y por inducción de la expresión de colagenasa-1 en los fibroblastos dérmicos humanos, esto es útil en la esclerosis sistémica, donde la fibrosis está precedida por un infiltrado linfocítico T y la síntesis aumentada de colágeno tipos I y III. Desde entonces, varios estudios han reportado su efectividad en el tratamiento de esta enfermedad (**Cuadro 1**).¹²⁻²¹ Carece de efectos de toxicidad gastrointestinal del psoraleno usado en el PUVA (de las siglas P: psoraleno, UVA: ultravioleta A) y menos reacciones fototóxicas que la UVB BE.^{9,10,22}

Yin y su grupo realizaron un estudio *in vitro* en el que evaluaron el efecto de la irradiación UVA1 en las metaloproteinasas de matriz extracelular 1 (MMP-1), utilizando fibroblastos de piel de cinco controles sanos y de cinco pacientes con esclerosis sistémica; encontraron que la expresión del gen para MMP-1 después de la irradiación UVA-1 se indujo en todos los fibroblastos estudiados, pero con tasa de inducción mayor en los de los pacientes con esclerosis sistémica. Asimismo, la concentración de glutatión fue más baja en los fibroblastos de esclerosis sistémica que en los controles; sin embargo, después de la irradiación con UVA-1, aumentaron y fueron equivalentes entre los fibroblastos normales y los de esclerosis sistémica. Estos hallazgos indicaron que el aumento más fuerte en la expresión de MMP-1 en los fibroblastos en la esclerosis sistémica se relacionaba con menor capacidad antioxidante.¹

En este contexto, la UVA-1 puede considerarse el avance más reciente en la fototerapia contra las enfermedades esclerosantes porque actúa sobre los tres mecanismos principales que contribuyen su etiopatogenia: la fibrosis, las alteraciones inmunológicas y las anomalías endoteliales.^{9,11} El O₂ y el peróxido de hidrógeno inducido por UVA-1 modulan la actividad de las MMP1 producidas por los fibroblastos; se genera disminución en el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), se inhibe la producción de colágeno²³ y el ARNm de la colagenasa se regula positivamente en los fibroblastos de la morfea, mecanismo que se cree que es la base de la eficacia de UVA-1 en las dermatosis escleróticas y fibróticas.¹⁰ También actúa mediante la depleción de las células T infiltrantes de la piel y de las citocinas proinflamatorias (IL-1, 6) y participa en la inducción de apoptosis y la modulación de la regulación y transformación endotelial.^{4,24}

Asimismo, la UVA-1 se ha mostrado eficaz en diversas enfermedades cutáneas resistentes mediadas por células T, como la dermatitis atópica y el linfoma cutáneo de células T;^{10,25} esto es posible debido a que la UVA-1 genera especies reactivas de oxígeno, que inician la peroxidación lipídica de las membranas citoplásmicas, dando lugar a alteraciones estructurales y funcionales de la célula, con posterior apoptosis de los linfocitos T;²⁶ de la misma manera, la UVA-1 disminuye las concentraciones de interferón IFN-γ y el número de mastocitos, células de Langerhans y dendríticas dérmicas,^{10,23} e inhibe la capacidad de éstas para presentar antígenos. No obstante, su uso aún es más restringido que los otros tipos de fototerapia, porque está disponible en menos unidades de fotodermatología, posiblemente debido a sus altos costos.⁴

A diferencia de lo encontrado en la esclerodermia localizada en la que la evidencia clínica de la efectividad de la UVA-1 está bien soportada por la calidad de los estudios, respecto a la

Cuadro 1. Uso de fototerapia UVA-1 en esclerosis sistémica (revisión de la bibliografía) (Continúa en la siguiente página)

Autor	Año	Número de pacientes	Signos clínicos	Dosis/frecuencia/duración	Respuesta
Castaño-Villegas y col.	2017	4	Esclerosis sistémica difusa	30-40 J/cm ² 47-50 sesiones	Disminución del prurito y el ardor cutáneo. Disminución de la esclerosis. Mejoría en arcos de movimiento
Kreuter A y col. ¹⁶	2004	18	Esclerosis sistémica limitada	30 J/cm ² 50 sesiones	Alivio medido por puntuación de Rodnan modificada (MRSS)
Morita A y col. ¹⁵	2000	4	Esclerosis sistémica limitada	60 J/cm ² 5/semana 9-29 sesiones	Atenuación marcada de las lesiones cutáneas, aumento en valores de rango de movimiento pasivo de la articulación, temperatura de la piel y elasticidad cutánea
Durand F y col. ¹³	2007	9	Esclerosis sistémica limitada	40 J/cm ² 3/semana 42 sesiones	Dos pacientes mejoraron notablemente las funciones de la mano tratada
Tewari A y col. ¹⁴	2010	1	Esclerosis sistémica limitada. Microstomía	50 J/cm ² 2-3/semana 40 sesiones	Disminución de la esclerosis. Alivio de la microstomía con aumento del diámetro de apertura bucal en 1 cm y de la articulación de las palabras
Jacobe HT y col. ³⁰	2008	34	No referido	40-60 J/cm ² con aumentos de 10-20 J/cm ² hasta alcanzar dosis máxima de 120 J/cm ² 3/semana 4-101 sesiones	4 mejoraron 25% 27 mejoraron 50% 3 mejoraron 70%
Pereira N y col. ¹⁷	2011	3	Dos casos de esclerosis sistémica limitada y uno de difusa	35 J/cm ² 35 sesiones	Un paciente con esclerosis sistémica limitada en remisión completa. Un paciente con esclerosis sistémica limitada mejoró 73%. Un paciente con esclerosis sistémica difusa con mejoría de 15%
Rose RF y col. ²	2009	8	Cinco casos de esclerosis sistémica difusa y tres de limitada	30-40 J/cm ² 3/semana 26-32 sesiones	Todos los pacientes mejoraron. Caída en la puntuación de Rodnan modificada de 8 a 18 puntos en la esclerosis sistémica difusa y de 6 a 10 puntos en la limitada
El-Mofty M y col. ¹⁸	2004	15	No relatada	3 grupos aleatorios de 5, 10 o 20 J/cm ² 20 sesiones	Mejoría clínica evidente, sin diferencias comparables entre varias dosis bajas de UVA
Von Kobyletzki G y col. ¹²	2000	8	No relatada	30 J/cm ² 50 sesiones	7/8 marcada reducción de esclerosis y mejoría significativa de la movilidad del dedo. 1/8 casi completa curación de necrosis

Cuadro 1. Uso de fototerapia UVA-1 en esclerosis sistémica (revisión de la bibliografía) (Continuación)

Autor	Año	Número de pacientes	Signos clínicos	Dosis/frecuencia/duración	Respuesta
Connolly KL y col. ¹⁹	2015	16	No relatada	(20-40 J/cm ²), (> 40-80 J/cm ²), (> 80-120 J/cm ²) 2-3/semana 30-50 sesiones	68.8% mejoró
Rombold S y col. ²⁰	2007	54	No relatada	59.81 ± 27.40 J/cm ² 21.10 ± 13.10 sesiones	Se obtuvieron buenos resultados en 79.6%
Tuchinda C y col. ²¹	2006	12	No relatada	(20-30 J/cm ²), (50-60 J/cm ²), (130 J/cm ²)	Respuesta moderada en 42%
Total: 186					

esclerosis sistémica la evidencia está respaldada por estudios de poco rigor y baja calidad metodológica.

Según los niveles de evidencia propuestos por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón, la fototerapia UVA-1 tiene un nivel de evidencia A para tratar la esclerodermia localizada (datos derivados de múltiples estudios clínicos con distribución al azar o metanálisis), nivel de evidencia B para tratar el liquen escleroso (datos derivados de un solo estudio con distribución al azar, estudios sin distribución al azar y estudios prospectivos de casos) y un nivel de evidencia C para tratar la esclerosis sistémica, la fibrosis nefrogénica sistémica y la enfermedad injerto contra huésped (consenso de expertos, estudio retrospectivo de casos, series de casos).²⁷

En la bibliografía revisada se encontraron 11 estudios descriptivos y un ensayo con distribución al azar; contando los casos reportados en este estudio, 186 pacientes con esclerosis sistémica fueron tratados con fototerapia UVA-1, la mayoría recibió entre 30 y 50 sesiones (límites: 9 y 101 sesiones) con frecuencia entre dos y cinco sesiones por semana, con esquemas fijos hasta la discontinuación abrupta de la terapia y no se realizaron modalidades de terapias de mantenimiento; la

mayoría de los casos recibió dosis fijas entre 10 y 130 J/cm². Aunque no hay un consenso internacional, se considera que las dosis de UVA-1 menores de 10 J/cm² son dosis muy bajas; entre 10 y 29 J/cm² son dosis bajas; 30 a 59 J/cm² son dosis medias y mayores de 60 J/cm² son dosis altas.¹⁰ Las dosis óptimas aún no se han establecido, pero se ha encontrado mejoría clínica con dosis medias, e incluso con dosis bajas, sin aumentar la tasa de recaídas; además, se ha demostrado que las dosis medias de UVA-1 son suficientes para inducir la apoptosis en las células T dérmicas.^{12,28} La mayoría de los casos mostró mejoría clínica subjetiva y algunas objetivadas a través de la medición de escalas de puntuación cutánea, como la de Rodnan modificada, que mide el grado de induración cutánea en 17 áreas anatómicas; también se han usado los índices de flexión y extensión, la escala visual análoga, la medida del diámetro anteroposterior de la boca, la termografía, la elastometría cutánea, el ultrasonido y la evaluación histológica.²⁹ En esta serie de casos, se evaluaron los arcos de movimientos y la evaluación subjetiva de los síntomas. Algunos de los estudios definieron la respuesta clínica según el porcentaje de mejoría así: respuesta deficiente cuando la mejoría fue de 0 a 25%; respuesta leve: entre 26 y 50%; respuesta moderada: entre 51 y 75% y buena respuesta: entre 76 y 100%.³⁰

De la bibliografía revisada, el único estudio con distribución al azar fue el realizado por Durand y colaboradores,¹³ en el que se hizo una distribución al azar por lados para el tratamiento con UVA-1, 40 J/cm² tres veces por semana durante 14 semanas. Hubo mejoría en las puntuaciones clínicas; sin embargo, no se encontraron diferencias entre los lados tratados y no tratados, los autores concluyen que la mejoría clínica con el tratamiento con UVA-1 no es significativa y la mejoría observada puede deberse al efecto placebo de la terapia. Por último, reconocen la necesidad de la realización de estudios con distribución al azar y controlados con mayor número de casos para validar la efectividad del tratamiento. Creemos que en el análisis de los resultados del anterior estudio podría considerarse que los efectos sistémicos de la fototerapia UVA-1 podrían explicar la mejoría de los lados tratados y de los no tratados, lo que requiere mayor estudio.

Los principales efectos secundarios a corto plazo de la terapia con UVA-1 son el eritema, el prurito, la xerosis cutánea, el bronceado y la reactivación de la infección por herpes simple.²⁴ Los efectos secundarios a largo plazo no se han establecido con exactitud y aunque la mayor parte de los estudios no indican mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma o melanoma en pacientes tratados con fototerapia UVA-1, la preocupación acerca del potencial carcinogénico de la radiación UV lleva a considerar que una dosis acumulativa más baja de UVA-1 es probablemente más ventajosa en comparación con una dosis alta.^{10,22,31} En los casos de esclerosis sistémica tratados con UVA-1 se reportaron efectos secundarios menores, como eritema y sensación de quemazón y aunque no se reportaron efectos secundarios graves, se requieren estudios de seguimiento a largo plazo de la seguridad de la fototerapia UVA-1 en pacientes con esclerosis sistémica.

La mayoría de los casos de esclerosis sistémica tratados con fototerapia UVA-1, cuando se han descrito son del tipo esclerosis sistémica limitada; sin embargo, los casos de esclerosis sistémica difusa en la bibliografía revisada y los de nuestra serie de casos tuvieron una respuesta satisfactoria con el tratamiento con UVA-1. Síntomas como el prurito, que se manifiesta, incluso en 50% de los pacientes con esclerosis sistémica, como se describió en nuestros casos, se alivian con el tratamiento con UVA-1; además, algunos estudios han descrito disminución del fenómeno de Raynaud en pacientes con esclerosis sistémica tratados con UVA-1.³²

Consideramos que se requieren de estudios controlados con mayor número de casos y el uso de métodos clinimétricos para poder definir el alcance y la efectividad de la fototerapia UVA-1 en los pacientes con esclerosis sistémica. La evidencia actual disponible es de poca calidad y algo contradictoria; no obstante, al tener en cuenta la apreciación de muchos de los estudios y lo observado en nuestra serie de casos, consideramos que la fototerapia UVA-1 podría tener algún efecto en la desaceleración de la progresión de la enfermedad modificando la historia natural de la misma, en el alivio de los síntomas generados por la afectación de otros órganos diferentes a la piel, además de considerar su uso desde etapas tempranas de la esclerosis sistémica ya sea en las formas limitadas y difusas. Si en el seguimiento a largo plazo se verifica que la fototerapia UVA-1 es un tratamiento seguro para los pacientes con esclerosis sistémica, su uso podría disminuir la necesidad de terapias sistémicas e inmunosupresoras, que pueden tener un perfil de seguridad menos óptimo.⁹

CONCLUSIONES

La experiencia que se ha tenido con esta terapia en el servicio de Fotodermatología de la IPS Universitaria, Medellín, Colombia, en

pacientes con esclerosis sistémica, a dosis bajas y medias, puede considerarse exitosa al lograr la disminución de la esclerodermia. Por lo anterior, puede concluirse que la UVA-1 es una opción terapéutica efectiva y bien tolerada para los pacientes con esclerosis sistémica, una enfermedad esclerosante autoinmunitaria contra la cual el arsenal terapéutico es limitado. Esta terapia debe ser considerada por el reumatólogo y el dermatólogo como terapia coadyuvante a los inmunomoduladores sistémicos, idealmente desde etapas tempranas de la enfermedad.

Agradecimientos

Al personal de la Unidad de Fotodermatología de la Sección de Dermatología, sede IPS Universitaria.

REFERENCIAS

1. Yin L, Yamauchi R, Tsuji T, Krutmann J, Morita A. The expression of matrix metalloproteinase-1 mRNA induced by ultraviolet A1 (340-400 nm) is phototherapy relevant to the glutathione (GSH) content in skin fibroblasts of systemic sclerosis. *J Dermatol* 2003 Mar;30(3):173-80. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00368.x.
2. 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. doi: 10.1111/j.1600-0781.2009.00422.x.
3. Hassani J, Feldman SR. Phototherapy in scleroderma. *Dermatol Ther* 2016 Dec;6(4):519-53. doi: 10.1007/s13555-016-0136-3.
4. 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. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1063.
5. El Mofty M, Ramadan S, Fawzy MM, Hegazy RA, Sayed S. Broad band UVA: a possible reliable alternative to PUVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: BB-UVA in the treatment of mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012 Oct;28(5):274-7. doi: 10.1111/j.1600-0781.2012.00690.x.
6. Fett N, Werth VP. Update on morphea. *J Am Acad Dermatol* 2011 Feb;64(2):231-42. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.05.046>.
7. Aubin F. Fotoinmunología. Efectos inmunológicos de las radiaciones ultravioletas y sus implicaciones en dermatología. *EMC-Dermatol* 2012 Jun;46(2):1-11. [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(12\)61893-7](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(12)61893-7).
8. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011 Nov;65(5):925-41. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.006.
9. Teske NM, Jacobe HT. Phototherapy for sclerosing skin conditions. *Clin Dermatol* 2016 Sep;34(5):614-22. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.012.
10. Kerr AC, Ferguson J, Attili SK, Beattie PE, Coleman AJ, Dawe RS, et al. Ultraviolet A1 phototherapy: a British Photodermatology Group workshop report: BPG UVA1 workshop report. *Clin Exp Dermatol* 2012 Apr;37(3):219-26. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04256.x.
11. Chaowattanapanit S, Choonhakarn C, Foocharoen C, Julanon N. Phototherapy in systemic sclerosis: Review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2017 Nov;33(6):296-305. doi: 10.1111/phpp.12331.
12. Von Kobyletzki G, Heine O, Stephan H, Pieck C, Stücker M, Hoffmann K, et al. UVA1 irradiation induces deoxyribonuclease dependent apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma in vivo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000 Dec;16(6):271-7. doi: 10.1034/j.1600-0781.2000.160607.x.
13. Durand F, Staumont D, Bonneville A, Hachulla E, Hatron P-Y, Thomas P. Ultraviolet A1 phototherapy for treatment of acrosclerosis in systemic sclerosis: controlled study with half-side comparison analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007 Dec;23(6):215-21. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00308.x.
14. Tewari A, Garibaldinos T, Lai-Cheong J, Groves R, Sarkany R, Branislav Novakovic L. Successful treatment of microstomia with UVA1 phototherapy in systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011 Apr;27(2):113-4. doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00570.x.
15. 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. doi: 10.1067/mjd.2000.105165.
16. 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. doi: 10.1016/j.jaad.2003.08.026.
17. Pereira N, Santiago F, Oliveira H, Figueiredo A. Low-dose UVA1 phototherapy for scleroderma: what benefit can we expect?: UVA1 phototherapy for scleroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 May;26(5):619-26. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04137.x.
18. El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, Bosseila M, Nada H, Yousef R, et al. Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. A clinicopathologic study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004 Jun;20(3):148-56. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2004.00081.x>.

19. Connolly KL, Griffith JL, McEvoy M, Lim HW. Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: experience in 83 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015 Nov;31(6):289-95. doi: 10.1111/phpp.12185.
20. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Grazziotin TC, Ring J, Eberlein B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008 Feb;24(1):19-23. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2008.00328.x.
21. 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. doi: 10.1111/j.1600-0781.2006.00245.x.
22. Jang MS, Kang DY, Jeon YS, Kim ST, Suh KS. Ultraviolet A1 Phototherapy of Mycosis Fungoides. *Ann Dermatol* 2013;25(1):104. doi: 10.5021/ad.2013.25.1.104.
23. Suh KS, Kang JS, Baek JW, Kim TK, Lee JW, Jeon YS, et al. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy in recalcitrant skin diseases. *Ann Dermatol*. 2010;22(1):1. doi: 10.5021/ad.2010.22.1.1.
24. 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. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.042.
25. Zane C, Leali C, Airò P, De Panfilis G, Pinton PC. "High-dose" UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2001 Apr;44(4):629-33. doi: 10.1067/mjd.2001.110896.
26. Roupe G. Hypopigmented mycosis fungoides in a child successfully treated with UVA1-light. *Pediatr Dermatol* 2005 Jan;22(1):82-82. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2005.22119.x.
27. Gambichler T, Schmitz L. Ultraviolet A1 Phototherapy for Fibrosing Conditions. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Aug 27;5:237. doi: 10.3389/fmed.2018.00237.
28. 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. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70405-6.
29. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, Distler O et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017 Jan-Apr;2(1):11-18. doi: 10.5301/jsrd.5000231.
30. 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. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08672.x.
31. Matos TR, Sheth V. Novel applications of Phototherapy. *Clin Dermatol* 2016 Sep;34(5):529-31. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.05.001>.
32. Comte C, Bessis D, Picot E, Peyron JL, Guillot B, Dereure O. Treatment of connective tissue disorder-related acral syndromes using UVA-1 phototherapy. An open study of 11 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:323-9. doi: 10.1016/j.annder.2008.12.022.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

