

Efectividad del PUVA oral versus UVB de banda estrecha en la psoriasis: metanálisis

Effectiveness of oral PUVA versus narrow band UVB in: metanalysis

ÁNGELA MARÍA LONDOÑO-GARCÍA¹, CLAUDIA ELENA GAVIRIA-VILLA², JAIME EDUARDO ORDÓÑEZ-MOLINA³

Forma de citar: Londoño - García ÁM¹, Gaviria - Villa CE,² Ordoñez - Molina JE³

Efectividad del PUVA oral versus UVB de banda estrecha en la psoriasis: metanálisis. Rev CES Med 2009;23(1) Supl. Dermatología: s97-s104

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta tanto a hombres como a mujeres, y puede presentarse a cualquier edad, con una prevalencia de 1 - 3 % de la población mundial. Existen múltiples modalidades terapéuticas, divididas en medicamentos tópicos y sistémicos dentro de los cuales se encuentra la fototerapia.

Objetivo: establecer la efectividad de los psoralenos orales más la luz ultravioleta A versus la luz ultravioleta B de banda estrecha, en el tratamiento de la psoriasis moderada a severa. Para ello se realizó un metanálisis con base en la revisión sistemática de la literatura que incluyera ensayos clínicos aleatorizados que compararan la efectividad del tratamiento con PUVA versus el tratamiento con NB-UVB. Todos los estudios fueron evaluados por tres investigadores, tanto en la calidad metodológica como en los criterios de inclusión y exclusión, y sólo se incluyeron aquellos ensayos clínicos con calificación mayor o igual a 1++ según la escala de Jadad.

Resultados: La búsqueda arrojó 110 artículos, los cuales en su mayoría fueron descartados debido a que no cumplían los criterios de inclusión propuestos, quedando solo tres estudios en el análisis final: Yones et al, Markham et al y Gordon et al, y en los cuales se encontraron diferencias estadís-

¹ Dermatóloga, MSc, UPB

² Dermatóloga, Universidad CES

³ PhD Epidemiología, Grupo de investigación de Epidemiología y Bioestadística Universidad CES

Recibido en agosto 10. Revisado en septiembre 3 de 2009. Aceptado en octubre 17 de 2009.

ticamente significativas a los tres y seis meses de seguimiento a favor de PUVA, pero con poco peso estadístico.

Conclusiones: *La terapia con PUVA mas psoraleno oral tiene tendencia a mostrar mayor efectividad que la terapia NB-UVB, pero el reducido número de estudios impide establecer una conclusión de forma definitiva.*

PALABRAS CLAVE

Psoriasis

Fototerapia

Terapia PUVA

Psoralenos,

Metanálisis

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory condition with a worldwide prevalence of 1-3% that affects both men and women and may presents at any age. Multiple therapeutic modalities exist: topical and systemic medications within which phototherapy is found. Objective: to establish the effectiveness of oral psoralens plus ultraviolet A light versus narrow band ultraviolet B light in the treatment of moderate to severe psoriasis. Methods: A meta-analysis based on the systematic review of literature was performed. All clinical studies included were randomized clinical trials that compared the effectiveness of PUVA vs NB-UVB treatment. All studies were evaluated by three researchers, both according to the methodological quality and to the inclusion and exclusion criteria. Only those clinical trials with a score equal to or greater than 1++ according to the Jadad scale were included. Results: The search found 110 articles, of which the majority were discarded due that they did not meet the inclusion criteria proposed, leaving only three trials for the final analysis: Yones et al, Markham

et al y Gordon et al. These trials compared the effectiveness of oral psoralen PUVA versus NB-UVB. Statistically significant differences were found at three and six months follow up in favor of PUVA treatment, but having a low evidence weight. Conclusions: PUVA with oral psoralen tends to show a higher effectiveness than NB-UVB therapy, but the reduced number of studies does not allow for a definitive conclusion.

KEY WORDS

Psoriasis

Phototherapy

PUVA therapy

Psoralens

Metanalysis

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que puede presentarse a cualquier edad con dos picos de presentación: entre los 15 y 20 años, y entre los 55 y 60 años (1), y una prevalencia de 1- 3 % de la población mundial (2,3). Su fisiopatogenia es desconocida, pero se sabe que tiene un origen multifactorial, donde los aspectos genéticos, inmunológicos y ambientales se conjugan para predisponer y desencadenar la enfermedad (4-6).

Clínicamente, las lesiones son pápulas y placas eritematosas con escamas plateadas gruesas, que se distribuyen de forma simétrica principalmente en cuero cabelludo, codos, rodillas, áreas lumbar y sacra, aunque también puede afectar palmas, plantas y uñas. La severidad de la psoriasis se puede calcular por diferentes índices, entre los que está el índice PASI (del inglés: *Psoriasis Area Severity Index*), que evalúa el eritema, grosor y descamación

presentes en el área afectada. Su valor máximo es de 72, y según este, la psoriasis se clasifica en leve (Índice PASI < 10), moderada (PASI 10 a 50) y severa (PASI > 50). Recientemente también se ha considerado el Índice Dermatológico de Calidad de Vida (DLQI, por sus siglas en inglés), el cual permite determinar el impacto psicosocial que produce la enfermedad en el paciente (7).

Existen diversas formas de tratamiento, que pueden dividirse en tópicos, sistémicas y fototerapia, las cuales buscan normalizar la piel. Dentro del tratamiento tópico se encuentran los esteroides, que poseen actividad antiinflamatoria, antimitótica, inmunomoduladora y vaso-constrictora; los análogos de la vitamina D, que al unirse a los receptores de vitamina D en los queratinocitos, disminuyen su proliferación y normalizan su diferenciación; y los retinoides, que disminuyen la inflamación y favorecen la diferenciación (8-10). En cuanto a la terapia sistémica se cuenta con el metotrexate que inhibe la síntesis de ADN y la división celular; los retinoides (acitretin, etretinato, isotretinoína), que normalizan la diferenciación de los queratinocitos; y la terapia biológica (adalimumab, alefacept, etanercept e infliximab), que inhibe ciertas respuestas inmunológicas específicas (11,12).

La fototerapia NB-UVB (luz ultravioleta B de banda estrecha) y la fotoquimioterapia PUVA (psoralenos más la luz ultravioleta A) son algunas de las modalidades más efectivas en el tratamiento de la psoriasis, ya que además de su actividad inmunomoduladora, inhiben la división celular y llevan a la muerte de las células por daño del ADN (13).

Se decidió realizar un metanálisis debido a que los datos en la literatura no son concluyentes sobre cuál de estas terapias es más efectiva en términos de tiempo necesario para el blanqueamiento, permanencia de este y efectos secundarios. El objetivo del presente estudio fue determinar la efectividad del tratamiento PUVA

con psoralenos orales versus la NB-UVB, para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa.

METODOLOGÍA

Se hizo una revisión sistemática de ensayos clínicos utilizando las bases de datos: PUBMED, OVID, SCIENCE DIRECT, COCHRANE, SCIELO, BIREME, y EMBASE; y para la búsqueda de literatura gris se revisó la bibliografía de las bibliotecas de las universidades CES, de Antioquia y Pontificia Bolivariana. El período de búsqueda comprendió los años 1960 a 2008. Se usaron las siguientes palabras claves para la búsqueda: psoriasis, PUVA y Phototherapy. Dado que los psoralenos se encuentran en presentación oral y en presentación líquida para baño, y considerando que los estudios en los que se haya utilizado la forma oral (PUVA) son más homogéneos que aquellos que emplean la forma líquida por la facilidad en la administración del tratamiento, sólo se considerarán los primeros.

Participantes: La fuente de información se tomo de estudios que incluyeran pacientes mayores de 18 años con psoriasis moderada o severa, que no estuvieran bajo otros tratamientos y no tuvieran ningún criterio que contraindicara el uso de fototerapia.

Criterios de inclusión: los artículos debían ser ensayos clínicos aleatorizados, en cualquier idioma, que compararan la efectividad de PUVA versus NB-UVB, basados en mediciones tipo PASI, superficie corporal o número de sesiones necesarias para el aclaramiento, y que tuviesen una calificación mayor o igual a 1++ (adecuada o excelente calidad) en la escala de Jadad (14).

Criterios de exclusión: estudios que compararan PUVA o NB-UVB con otras terapias; estudios que sólo describieran las características técnicas de la terapia y valoraran exclusivamente costos de la intervención.

Análisis estadístico: La información se analizó con el software STATA 10®, se realizó análisis de heterogeneidad, estimación fija del efecto y estimación combinada del efecto y se calcularon los riesgos relativos (RR) de cada una de estas terapias para el tratamiento de la psoriasis, con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %.

Consideraciones éticas: esta investigación cumple con los principios éticos del informe Belmont del 18 de abril de 1979, de la Declaración de Helsinki y de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

RESULTADOS

La búsqueda arrojó 110 artículos, los cuales en su mayoría fueron descartados debido a que no cumplían los criterios de inclusión propuestos, quedando sólo tres estudios: Yones et al (15), Markham et al (16) y Gordon et al (17). (Tabla 1) Todos estos estudios tuvieron un seguimiento al tercero y sexto mes, con los siguientes resultados (Cuadro 1).

Evaluación de la efectividad del tratamiento con PUVA oral versus NB-UVB utilizando PASI como escala de medición de resultados clínicos.

Este análisis se realizó con los estudios de Yones et al (15) y Markham et al (16), los cuales utilizaron el PASI como escala de medición.

Para el análisis de heterogeneidad se calculó la *Q* de Cochrane y se obtuvo un valor de 0,000 y un valor *p* de 0,998 (a los 3 meses) y 0,980 (a los 6 meses), con lo que se acepta la hipótesis nula de homogeneidad de los estudios, lo cual determina que debe hacerse la evaluación estadística con un modelo de efectos fijos, donde la variabilidad final de la estimación combinada del efecto puede ser atribuida a la variabilidad individual de los estudios y la diferencia entre ellos se puede atribuir a errores aleatorios.

El tiempo de seguimiento hasta tres meses en el estudio de Yones et al (15) demostró la efectividad del tratamiento con PUVA oral frente al tratamiento con NB-UVB, con un RR de 0,46 (IC 95 % = 0,25 – 0,87), mientras que en el estudio de Markham et al (16) no se observó una asociación estadísticamente significativa (RR = 1,26 [IC 95 %: 0,08 – 18,9]). Considerando que el estudio de Yones et al (15) tiene un peso de 96,1 %, es el que más influye en ponderación en el resultado final, y al determinar la estimación combinada del efecto se encuentra que el PUVA oral es más efectivo para el tratamiento de la psoriasis moderada a que el NB - UVB (RR= 0,46 [IC 95 %: 0,25 – 0,87]).

A los seis meses de seguimiento se observa una tendencia de mayor efectividad del PUVA oral versus el NB-UVB, con una estimación combinada del efecto que arrojó el siguiente resultado: RR = 0,62 (IC 95 %: 0,39 – 1,00) y un valor de *p*=0,051. (Gráfico 1)

Evaluación de sesgos de publicación

Considerando que sólo dos estudios cumplieron los criterios de inclusión determinados por los investigadores, el gráfico de Begg no es concluyente en la estimación del sesgo de publicación a los tres o a los seis meses de seguimiento después de los tratamientos.

Evaluación de la efectividad del tratamiento con PUVA oral versus NB-UVB utilizando el porcentaje de aclaramiento corporal como escala de medición de resultados clínicos.

Este análisis se hizo con el estudio de Gordon et al (17) y considerando que es un solo estudio no es posible hacer análisis de heterogeneidad ni a los tres ni a los seis meses. La estimación combinada del efecto a los tres meses del seguimiento arroja un resultado a favor del PUVA con un RR = 0,43 (IC 95%: 0,21 – 0,91) y un valor de *p* = 0,026. El análisis del gráfico de Begg para determinar un sesgo de publicación no es posible en este caso. En este mismo estudio, también a los seis meses de seguimiento se observó mayor efectividad del PUVA con un resultado de RR = 0,76 (IC 95 %: 0,60 – 0,95) y un valor de *p* = 0,018.

Cuadro 1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL METANALISIS

Características	Estudio
Autores	Markham, 2003
Métodos	Estudio aleatorizado, controlado
Participantes	54 pacientes con lesiones de psoriasis moderadas a severas que no hubieran recibido tratamiento sistémico previo.
Intervenciones	19 pacientes recibieron tratamiento con PUVA dos veces a la semana y 24 pacientes UVB 3 veces a la semana, para ambos se determino la dosis de eritema mínimo.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • De los pacientes que fueron tratados con PUVA 18 tuvieron aclaramiento del 100% de las lesiones , y 23 pacientes con UVB obtuvieron resultados similares • Los pacientes con PUVA refirieron nauseas, y en ambos grupos se presento prurito.
Calificación Jadad	1++
Autores	Gordon, 1999
Métodos	Estudio aleatorizado, controlado, ciego
Participantes	100 pacientes con lesiones de psoriasis moderadas a severas que no hubieran recibido tratamiento sistémico previo.
Intervenciones	49 pacientes recibieron tratamiento con PUVA y 51 pacientes NB-UVB, en un régimen de dos sesiones a la semana.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • De los pacientes que fueron tratados con PUVA 41 tuvieron aclaramiento del 100% de las lesiones , y 32 pacientes con UVB obtuvieron resultados similares • dos de los pacientes con PUVA refirieron nauseas, y en 73% e los paciente con NB-UVB se presento eritema.
Calificación Jadad	1+++
Autores	Yones, 2006
Métodos	Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado
Participantes	88 pacientes con lesiones de psoriasis moderadas a severas que no hubieran recibido tratamiento sistémico previo.
Intervenciones	43 pacientes recibieron tratamiento con PUVA y 45 pacientes NB-UVB, en un régimen de dos sesiones a la semana.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • De los pacientes que fueron tratados con PUVA 34 tuvieron aclaramiento del 100% de las lesiones , y 23 pacientes con UVB obtuvieron resultados similares • dos de los pacientes con PUVA refirieron nauseas, y en 22% de los pacientes con NB-UVB y 49% con PUVA presentaron eritema.
Nota	A los seis meses de seguimiento disminuyó el tamaño de la muestra en el grupo de PUVA en un 20,9 % (9/43), y en el grupo de UVB en un 48,9 % (22/45)
Calificación Jadad	1+++++

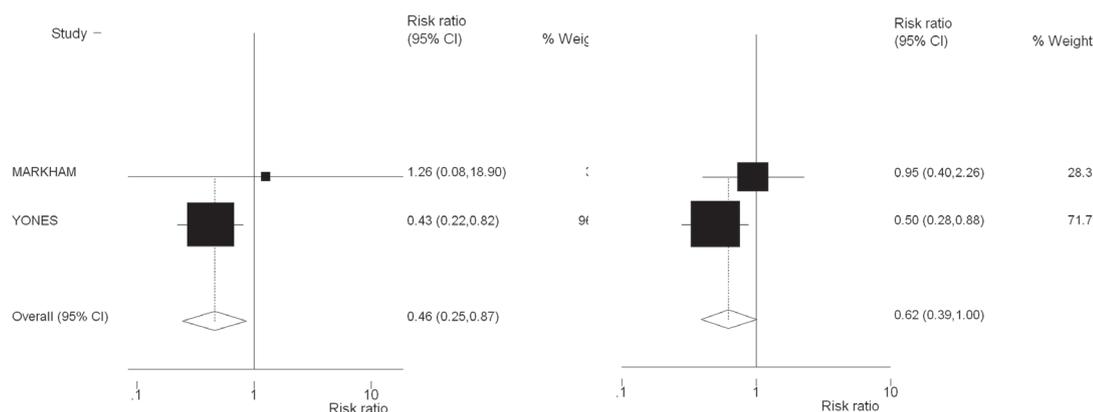


Gráfico 1. ESTIMACIÓN COMBINADA DEL EFECTO PARA EVALUAR LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO, CON BASE EN EL PASI, A LOS TRES Y SEIS MESES DE SEGUIMIENTO

DISCUSIÓN

La obtención de estudios de buena o adecuada calidad, con base en los criterios previamente determinados por los investigadores, fue compleja, lo que se refleja en el reducido número de estudios que finalmente fueron considerados. La mayoría de los estudios analizados tenían fallas en la aleatorización, y la inclusión de los pacientes se realizó por conveniencia, lo que implicó sesgos de selección.

La realización de todos los análisis con efectos fijos, determinó que aquellos estudios con poblaciones pequeñas no tuviesen tanto peso en el resultado final, y es por ello que el estudio de Yones et al (15), que cuenta con el mayor número de pacientes, puede explicar la variabilidad final en la estimación combinada del efecto en la mayoría de los análisis realizados.

De todos los análisis realizados sólo se encontró asociación estadísticamente significativa a favor del tratamiento con PUVA (psoraleno oral) cuando se hizo el seguimiento a los tres y seis meses, tanto en aquellos estudios que usaron PASI como en el que usó porcentaje de aclaramiento corporal. Es de resaltar, cómo en el seguimiento de los seis meses, en los estudios que usaron PASI, cambia significativamente el resultado de la

estimación combinada del efecto. Este cambio podría explicarse porque en el estudio de Yones et al (15), que es el que más peso obtuvo, para este tiempo de seguimiento disminuyó el tamaño de la muestra en el grupo de PUVA oral en un 20,9 % (9/43), y en el grupo de NB-UVB en un 48,9 % (22/45), obteniéndose un resultado de RR = 0,50 (IC 95 %: 0,28 – 0,88), lo que condujo que su peso de participación disminuyera a un 71,7 %. A diferencia del estudio anterior, en el de Markham et al (16) no hubo pérdidas de pacientes en el seguimiento, y se obtuvo un resultado de RR = 0,95 (IC95%: 0,40-2,26).

Hay que hacer énfasis que la asociación encontrada fue débil, porque obtuvo un valor de $p=0,049$ y su resultado fue determinado prácticamente por el estudio de Yones et al (15), ya que en los demás no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Desde el punto de vista estadístico, esta asociación podría ser afectada por un solo estudio de buena calidad en el que no se hallasen diferencias estadísticamente significativas, por tal motivo, es que desde el punto de vista clínico no podrá darse un peso importante a dicho hallazgo.

De los resultados obtenidos hay que resaltar que la mejoría se presentó en etapas tempranas del tratamiento, obteniéndose aclaramiento

en la mayoría de los casos a los tres meses, lo que demuestra una mejoría rápida con ambos tratamientos. Los estudios son reproducibles tanto en la parte técnica como en la características de los paciente incluidos, y es en este punto donde se debe entonces buscar el tratamiento más eficiente.

Otras publicaciones (17-24,25) que no cumplieron los criterios para ser analizados en este estudio, usaron NB-UVB para el tratamiento de la psoriasis y mostraron la efectividad y seguridad de la terapia UVB. Ante el poco peso de significancia estadística a favor del PUVA encontrada en este metanálisis y sus conocidos efectos secundarios, es posible que la terapia con NB-UVB llegue a ser una alternativa más segura, cuando haya más estudios controlados y aleatorizados. Es un hecho que hace falta en la literatura médica sobre el tema, una mejor calidad en los estudios.

REFERENCIAS

1. Krueger, J. The immunologic basic for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46:1-23
2. Coven TR, Wlaters IB, Cardinale I, Krueger JG. PUVA induced lymphocyte apoptosis mechanism of action in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1999;15:22-27.
3. Veale DJ, Fitzgerald O. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and epidemiology. *Clin Exp Rheumatol*, 2002; 20:27-33.
4. Torre J. Artritis Psoriatica. En: Rodríguez, A. *Reumatología latinoamericana*. Ed. Buenos Aires, 2000, pp: 356-78.
5. Hohler, T, Marker-Hermann, E. Psoriatic arthritis: clinical aspects, genetic and role of T cells. *Curr Opin Rheumatol*, 2001; 13: 273-279.
6. Gladman D, Farewell V, Kopciuk K, Cook R. HLA Markers and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 1998; 25: 730-33.
7. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64 (suppl II): ii65-ii68
8. Lebwohl M, Ting PT, Koo JM. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64(Suppl II): 83-86.
9. Aaronson D, Lebwohl M. Review of therapy of psoriasis: The prebiologic armamentarium. *Dermatol Clin*, 2004; 22:379-388.
10. Chandraratna RA. Tazarotene first of a new generation of receptor selective retinoids. *Br J Dermatol*, 1996; 135 (Suppl 49):18-25.
11. Mrowietz Ulrich. Advances in systemic therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2001; 26: 362-67.
12. Riddle C, Young M, Menter A. Practical considerations in future psoriasis therapies. *Dermatol Clin*, 2004; 22: 487-92.
13. Morison W. Nonionizing radiation and the skin. En: *Phototherapy and Photochemotherapy of skin disease*. 2 ed. Raven Press, New York: 1991, pp. 27-42.
14. Jadad AR, Moore RA, Carrol D *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17:1-12
15. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, a.C. JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen -UVA therapy vs. narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol*, 2006; 142(7): 836-42.
16. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs. oral

- 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. Arch Dermatol, 2003; 139(3): 325-8
17. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. J Am Acad Dermatol, 1999; 41(5 Pt 1): 728-32.
 18. Berker DA, Sakuntabhai A, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. Comparison of psoralen -UVB and psoralen-UVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1997;36(4):577-81.
 19. Khurshid K, Haroon TS, Hussain I, Pal SS, Jahangir M, Zaman T. Psoralen-ultraviolet A therapy vs. psoralen-ultraviolet B therapy in the treatment of plaque-type psoriasis: our experience with fitzpatrick skin type IV. Int J Dermatol. 2000; 39(11):865-7.
 20. Zurita G, Briones M, Uraga E. Fotoquimioterapia en psoriasis: comparación de dos esquemas terapéuticos metotrexate mas UVB vs PUVA. Revista Peruana de Dermatología [Revista en línea] 2002. [Acceso 1 de mayo de 2007]: 12(2). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BvRevistas/dermatologia/v12_n2/fotoquimioterapia_psoriasis.htm
 21. Dawe RS, Cameron H, Yule S, Man I, Wainwright NJ, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs. bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. Br J Dermatol. 2003; 148(6):1194-204.
 22. Grundmann-Kollmann M, Ludwig R, Zollner TM, Ochsendorf F, Thaci D, Boehncke WH, Krutmann J, Kaufmann R, Podda M. Narrowband UVB and cream psoralen-UVA combination therapy for plaque-type psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2004 May;50(5):734-9.
 23. Tanew A, Radakovic S, Schemper M, Honigsmann H. Narrowband UV-B phototherapy vs phototherapy in the treatment of chronic plaque type psoriasis. A paired comparison study. Arch Dermatol 1999;135: 519-24.
 24. Calzavara-Pinton P. Narrowband UVB (311 nm) phototherapy: A combination. J Am Acad Dermatol. 1998;38:687-90.
 25. Tahir R, Mujtaba G. Comparative efficacy of psoralen - UVA photochemotherapy versus narrow band UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. J Coll Physicians Surg Pak. 2004 Oct;14(10):593-5.

