

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**RESPUESTA CLÍNICA AL TRATAMIENTO CON FOTOTERAPIA EN PACIENTES
ADULTOS CON LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T EN ESTADÍOS TEMPRANOS
ATENDIDOS EN EL PERÍODO DE 1987-2017 EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
DEL HOSPITAL MÉXICO.**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión
del Programa de Estudios de Posgrado en
Especialidades Médicas para optar al
Grado y Título de Especialista en
Dermatología**

Candidata:

**DRA. CYNTHIA ULLOA DORMOND
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**

2018

DEDICATORIA

A mi familia ,en especial a mi hija, mi madre, mi papá y mi hermana por ser lo mejor de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

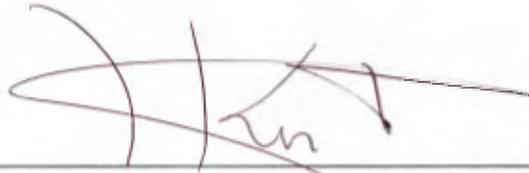
Al Servicio de Dermatología y Alergología del Hospital México, a la Dra. Sonia Koon Rodríguez quien me hizo el honor de llevar a cabo esta tesis y ser mi tutora. Realizo este trabajo en agradecimiento a la gran cantidad de conocimientos que me permitieron aprender junto a ellos durante todos estos años.

Al Dr. Orlando Jaramillo Antillón por todas sus observaciones , apoyo y recomendaciones durante la realización del mismo, mostrándome su experiencia en el tratamiento de dichos pacientes a lo largo de los años.

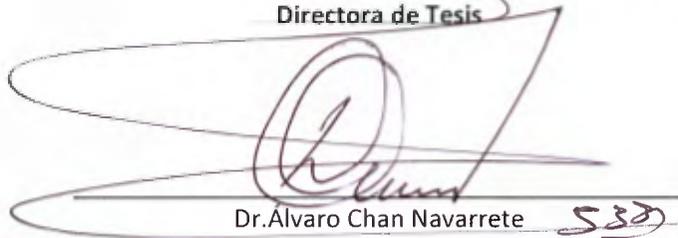
Al Doctor Juan Carlos Valerio Rojas Jefe de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Rafael de Alajuela, por todas sus recomendaciones y ayuda para poder llevar a cabo este proyecto acorde a las mas estrictas normas internacionales gracias a su amplia experiencia y profesionalismo.

Al Servicio de Dermatología del Hospital San Rafael de Alajuela por su gran apoyo incondicional desde que la dermatología era simplemente una aspiración, hasta la culminación de este gran proyecto.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Dermatología”



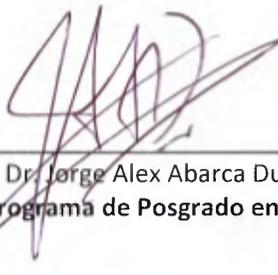
Dra. Sonia Koon Rodriguez.
Directora de Tesis



Dr. Álvaro Chan Navarrete *SSD*
Asesor de Tesis.



Dr. Juan Carlos Valerio Rojas.
Asesor de Tesis.



Dr. Jorge Alex Abarca Durán.
Director Programa de Posgrado en Dermatología.



Dra. Cynthia Ulloa Dormond
Candidata

TABLA DE CONTENIDOS

Tabla de contenidos	V
Resumen.....	VI
Abstract	VII
Lista de cuadros.....	X
Lista de tablas.....	XI
Lista de figuras.....	XII
Lista de ilustraciones.....	XIII
Lista de abreviaturas.....	XIV
Introducción	1
Objetivos del estudio.....	2
Marco teórico	3
Generalidades.....	3
Materiales y métodos.....	26
Resultados	27
Discusión.....	34
Conclusiones.....	37
Bibliografía.....	39
Anexo 1. Propuesta de protocolo para diagnóstico y abordaje de los pacientes con linfoma cutáneo de células T.....	43
Anexo 2. Formulario de recolección de datos.....	80

RESUMEN

I. Introducción

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son un grupo de enfermedades clínica, histológica y molecularmente heterogéneo de linfomas no Hodgkin (LNH) que se manifiestan en la piel¹. Se estima que la incidencia anual de los LCP es de 1 en 100.000 habitantes. La mayoría se originan a partir de células T y el subtipo más prevalente es la micosis fungoide (MF) el cual, junto con el síndrome de Sézary (SS), representa más del 50% de los casos². En Costa Rica no existe un registro claro y objetivo sobre la incidencia y prevalencia esta patología. Es necesario realizar un registro de los pacientes con este padecimiento en cada centro hospitalario y así apegarse a un protocolo de manejo que permita objetivizar un estadiaje claro del paciente, un manejo integral, tratamiento y seguimiento de los mismos.

El objetivo del presente trabajo es valorar la respuesta al tratamiento con fototerapia en los pacientes con linfomas cutáneos de células T en estadios tempranos.

II. Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo donde se incluyó la totalidad de pacientes adultos adscritos al Servicio de Dermatología del Hospital México, con diagnóstico de Linfoma cutáneo de células T en estadio temprano en el período de 1987 al 2017, que recibieron tratamiento con fototerapia y lograron alcanzar la remisión completa de su enfermedad.

Los pacientes se identificaron a partir de una revisión manual de los expedientes de fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital México. Tras una selección de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, se realizó el estudio con un total de 28 pacientes. Posteriormente se realizó el análisis estadístico univariable y multivariable mediante los métodos de Kruskal-Wallis, chi cuadrado y prueba exacta de Fisher, según corresponda, con el fin de determinar las características clínicas y / o demográficas que se asociaron a la remisión completa de los linfomas cutáneos, así como los factores asociados a recaídas de la enfermedad. El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico JMP para Mac versión 14 de SAS Institute 2014.

III. Resultados y conclusiones

Se realizó un escrutinio de 1300 expedientes de fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital México, de los cuales 70 pacientes recibieron tratamiento por LCCT. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se incluyó un total de 28 pacientes en el análisis final.

La mediana de sesiones necesaria para alcanzar la remisión fue de 47.5 (IIC 22,5-76) y la dosis acumulada al momento de la remisión fue de 304J(IIC 95-419).

No se pudo determinar si los tratamientos coadyuvantes tienen algún efecto en la respuesta a la fototerapia en estadio temprano. Se determinó que la mayoría de los pacientes en nuestro medio recibió tratamiento con PUVA (96.4%).

No fue posible analizar el estadio ya que no fue documentado en ningún paciente.

Se determinó que la mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 57 años (IIC 41-67) y 12 pacientes fueron femeninas (42.8%). No se identificó que la edad al momento de la presentación del linfoma cutáneo sea un factor asociado a mayor riesgo de recaída.

El fototipo cutáneo no se pudo analizar ya que existe un subregistro del mismo.

Se determinó que la mayoría de los pacientes (85%) no tenía ninguna enfermedad cutánea preexistente, que la presentación cutánea más frecuente fue en forma de placa y mácula y que el tipo histológico más frecuente fue la micosis fungoide. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el número de sesiones necesarias para la remisión de acuerdo al tipo histológico, así como tampoco el tipo histológico se asoció a un mayor riesgo de recaída.

En la determinación del tiempo transcurrido entre la inducción de la remisión de los linfomas cutáneos de células T y la primera recaída, se vio que un total de 13 pacientes (46.4%) que habían alcanzado remisión completa, sufrieron recaída de su enfermedad neoplásica. La recaída , en promedio, sucedió luego de 18 meses. No se encontró una correlación entre el número de sesiones necesarias para alcanzar la remisión completa y la probabilidad de recaída.

Con el fin de estandarizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes, se propone un protocolo de manejo de los mismos basado en normas internacionales recientes, adaptadas a nuestra realidad y sistema de salud.

ABSTRACT

I. Introduction

Primary cutaneous lymphomas (PCL) are a group of clinically, histologically and molecularly heterogeneous diseases of non-Hodgkin lymphomas (NHL) that manifest in the skin¹. It is estimated that the annual incidence of LCP is 1 in 100,000 inhabitants. Most originate from T cells and the most prevalent subtype is mycosis fungoides (MF) which, together with the Sézary syndrome (SS), represents more than 50% of the cases.² In Costa Rica there is no record clear and objective about the incidence and prevalence of this pathology. It is necessary to make a registry of the patients with this condition in each hospital center and to adhere to a management protocol that allows to objectify a clear staging of the patient, an integral management, treatment and follow-up of them.

The aim of this study is to assess the response to phototherapy treatment in patients with early-stage cutaneous T-cell lymphomas.

II. Methodology

A retrospective cohort study was carried out that included all adult patients assigned to the Dermatology Service of Hospital México, with diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma at an early stage in the period from 1987 to 2017, who received treatment with phototherapy and achieved complete remission of your disease.

The patients were identified from a manual review of the phototherapy records of the dermatology service of Hospital México. After a selection of patients who met the inclusion and exclusion criteria, the study was carried out with a total of 28 patients. Subsequently, univariate and multivariate statistical analysis was performed using the Kruskal-Wallis, chi square and Fisher exact test methods, as appropriate, in order to determine the clinical and / or demographic characteristics that were associated with the complete remission of cutaneous lymphomas, as well as the factors associated with relapses of the disease. The data analysis will be done with the statistical package JMP for Mac version 14 of SAS Institute 2014.

III. Results and Conclusions

A scrutiny of 1300 phototherapy records of the Dermatology Service of Hospital México was carried out, of which 70 patients received treatment by LCCT. After applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 28 patients were included in the final analysis.

The median number of sessions needed to achieve remission was 47.5 (IIC 22.5-76) and the cumulative dose at the time of remission was 304J (IIC 95-419).

It was not possible to determine if the adjuvant treatments have any effect on the response to phototherapy at an early stage. It was determined that the majority of patients in our environment received treatment with PUVA (96.4%).

It was not possible to analyze the stage since it was not documented in any patient.

It was determined that the median age of the patients included in the study was 57 years (IIC 41-67) and 12 patients were female (42.8%). It was not identified that the age at presentation of cutaneous lymphoma was a factor associated with increased risk of relapse.

The cutaneous phototype could not be analyzed since there is an underreporting of it.

It was determined that the majority of patients (85%) did not have any pre-existing skin disease, that the most frequent cutaneous presentation was plaque and macula and that the most frequent histological type was mycosis fungoides. No statistically significant difference was found in the number of sessions required for remission according to the histological type, nor was the histological type associated with an increased risk of relapse.

In the determination of the time elapsed between the induction of the remission of cutaneous T-cell lymphomas and the first relapse, it was seen that a total of 13 patients (46.4%) who had reached complete remission, suffered relapse of their neoplastic disease. The relapse, on average, happened after 18 months. No correlation was found between the number of sessions needed to achieve complete remission and the likelihood of relapse.

In order to standardize the diagnostic and therapeutic approach of patients, we propose a management protocol based on recent international standards adapted to our reality and health system.

LISTA DE CUADROS

CUADRO 1. Número de sesiones de fototerapia según tipo histológico.

CUADRO 2. Porcentaje de recaída según tipo histológico.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los Linfomas Cutáneos Primarios WHO-EORTC

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de Linfomas Cutáneos

Tabla 3. Clasificación TNMB de MF/SS (ISCL/EORTC) 2007

Tabla 4. Estadíaje revisado (ISCL/EORTC) MF/SS en 2007

Tabla 5. Estadíos clínicos y supervivencia en Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary ISCL-EORTC

LISTA DE FIGURAS

FIGURA. 1 Selección de pacientes.

FIGURA. 2 Presentación Cutánea.

FIGURA. 3 Enfermedad preexistente o coexistente.

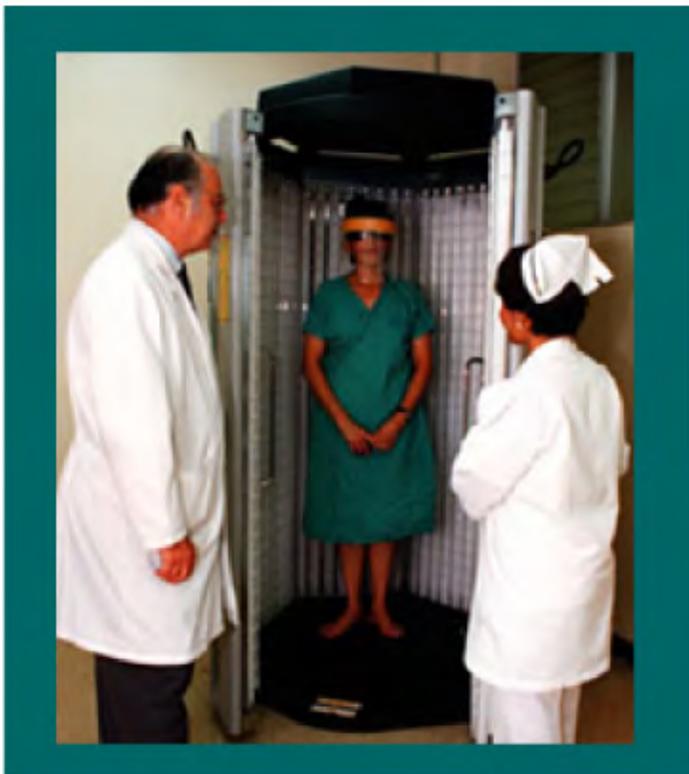
FIGURA. 4 Número de sesiones necesarias para alcanzar remisión.

FIGURA. 5 Tipo histológico más frecuente.

FIGURA. 6 Tiempo en meses para primera recaída.

LISTA DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1.Primera máquina de Fototerapia en el país, construida por Marco Antonio Rodríguez Alvarado, como tesis de graduación de la Escuela de Ingeniería Eléctrica de la Universidad de Costa Rica en 1984.



Fotografía cortesía del Dr.Orlando Jaramillo Antillón.

LISTA DE ABREVIATURAS

- DA: Dermatitis atópica
- CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud
- EORTC: Organización Europea para la investigación y el tratamiento del Cáncer
- ES: Enfermedad estable
- RC: Remisión completa
- RP: Remisión parcial
- FEC: Fotoféresis extracorpórea
- LCCT : Linfoma Cutáneo de células T
- LCP: Linfoma Cutáneo primario.
- LNOH: Linfoma no Hodkin
- LCFB: Linfoma centrofolicular tipo B
- LCPACG: Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes
- MF: Micosis Fungoide
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PET-CT: Gamagrafía con emisión de Positrones/Tomografía computarizada
- PPG: Parapsoriasis en placa grande
- ppp: Parapsoriasis en placa pequeña
- PLC: Pitiriasis liquenoide crónica
- PL: Papulosis Linfomatoide
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- SHF: Síndrome Hemofagocítico
- SS: Síndrome de Sézary
- UVA: Radiación Ultravioleta A
- UVB: Radiación Ultravioleta B
- UVB-NB: Radiación Ultravioleta B con banda estrecha
- WHO-EORTC: Clasificación conjunta

1.INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son un grupo de enfermedades clínica, histológica y molecularmente heterogéneo de linfomas no Hodgkin (LNH) que se manifiestan en la piel¹. Representan el segundo grupo de linfomas extraganglionares más frecuentes después de los linfomas digestivos gastrointestinales primarios.

Se estima que la incidencia anual de los LCP es de 1 en 100.000 habitantes. La mayoría se originan a partir de células T y el subtipo más prevalente es la micosis fungoide (MF) el cual, junto con el síndrome de Sézary (SS), representa más del 50% de los casos².

Existen múltiples formas de clasificar y estadiar los linfomas cutáneos, por ejemplo el Consenso de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³, los criterios de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC)⁴, la Clasificación conjunta WHO – EORTC y la Clasificación de la Sociedad Internacional para los Linfomas Cutáneos⁵

El pronóstico y la supervivencia de los pacientes varía en función del tipo de linfoma cutáneo y de su estadio. Asimismo, estos elementos van a definir el tratamiento específico que se debe administrar⁶

El objetivo del presente trabajo es valorar la respuesta al tratamiento con fototerapia en los pacientes con linfomas cutáneos de células T en estadio temprano.

2.OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el número de sesiones y la dosis total acumulada de fototerapia necesarias para alcanzar la remisión completa en pacientes con Linfoma cutáneo de células T en estadio temprano en el período de 1987-2017 en el Servicio de Dermatología del Hospital México.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la respuesta a fototerapia según características demográficas (género, edad de presentación, fototipo cutáneo) en pacientes con Linfoma Cutáneo de células T.

- a. Determinar la respuesta a fototerapia según características clínicas (enfermedades preexistentes, y presentación cutánea del linfoma, tipo histológico) en pacientes con Linfoma Cutáneo de células T.
- b. Evaluar respuesta clínica dermatológica según el tipo de fototerapia brindada (PUVA o UVA1) en pacientes con Linfoma Cutáneo de células T.
- c. Determinar si los tratamientos coadyuvantes tienen algún efecto en la respuesta a la fototerapia en estadio temprano.
- d. Determinar el tiempo transcurrido entre la inducción de la remisión de los linfomas cutáneos de células T y la primera recaída.

3. MARCO TEÓRICO

Generalidades :

Los linfomas cutáneos son un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin que se manifiestan en la piel y constituyen el segundo grupo de linfomas extraganglionares más frecuentes, siendo superados solamente por los linfomas del tracto gastrointestinal².

Los linfomas cutáneos primarios se caracterizan por la proliferación clonal de linfocitos en la piel y su comportamiento clínico y pronóstico difiere al de los linfomas sistémicos histológicamente similares que afectan la piel secundariamente. Por esta razón su abordaje terapéutico es también diferente.

Incidencia y epidemiología:

En el año 2014 se registraron 70 890 casos nuevos de LNH en los Estados Unidos lo cual constituye el 4% de todos los cánceres nuevos tanto en hombres como en mujeres². Existe un ligero predominio de la incidencia en caucásicos en comparación con los afroamericanos y su diagnóstico es más frecuente después de los 40 años. Las tasas de supervivencia a 5 años para el LNH son del 72% para los caucásicos y del 63% para los afroamericanos⁶.

La incidencia de los LCP en Europa es de 0-4 casos por 100 000 habitantes/año. La mayor parte son de bajo grado y buen pronóstico. Dos tercios de los LCP son Linfomas Cutáneos de Células T (LCCT) y la mayoría de estos son Micosis Fungoide (MF)¹. El diagnóstico de LCP requiere descartar la presencia de enfermedad linfoproliferativa en otros órganos.

Clasificación

Los linfomas cutáneos surgen a partir de proliferaciones neoplásicas de Linfocitos T , B , e infrecuentemente de células Natural Killer y dendríticas plasmocitoides. Su estirpe se logra definir a partir de marcadores inmunohistoquímicos y de acuerdo a los criterios de WHO-EORTC se distinguen los siguientes subtipos⁴:

Tabla 1. Clasificación de los Linfomas Cutaneos Primarios WHO –EORTC

Linfomas cutáneos de células T y linfomas de linfocitos citolíticos naturales(NK)
Micosis Fungoide
Variantes y subtipos de la Micosis Fungoide
Micosis Fungoide foliculotrópica
Reticulosis Pagetoide
Piel Laxa Granulomatosa
Síndrome de Sézary
Leucemia /Linfoma de células T del adulto
Desórdenes Linfoproliferativos cutáneos Primarios CD-30+
Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes
Papulosis Linfomatoide
Linfoma Subcutáneo de linfocitos T similar a la paniculitis
Linfoma Extra nodal de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales (NK)de tipo nasal
Linfomas cutáneos primarios de linfocitos T periféricos indeterminados
Linfoma de linfocitos T cutáneo primario agresivo epidermotrópico CD8⁺
Linfoma cutáneo de linfocitos T γ/δ
Linfoma cutáneo de linfocitos T pleomorfos pequeños ó medianos CD4⁺

Tabla adaptada de ¹

Debido a que las formas más frecuentes de LCCT, a saber, la Micosis Fungoide y el Síndrome de Sézary en estadios tempranos son los que usualmente reciben fototerapia como tratamiento único se hará énfasis en estas patologías.

Etiología y Patogenia:

Durante muchos años se ha pensado que los LCCT son una enfermedad producida por estimulación antigénica prolongada en la que una respuesta inflamatoria inicial en la epidermis induce a la proliferación de células T y finalmente origina la aparición de un clon maligno⁷. Sin embargo, la etiología molecular y celular de esta malignidad sigue siendo desconocida y aún no se ha dilucidado de forma concreta que papel desempeña la estimulación antigénica en la iniciación o progresión de la enfermedad.

Factores exógenos:

Virus:

Virus linfotrópico humano (HTLV): Se ha postulado un posible origen vírico, dadas las similitudes cutáneas con el síndrome de Leucemia linfoma de linfocitos T en adultos, relacionado con la infección por el virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1). Sin embargo, en diversos estudios realizados mediante (Reacción en Cadena de la Polimerasa) PCR, inmunoensayo Southern Blot y análisis de transcriptasa inversa, no se logró demostrar asociación entre MF e infección por HTLV-1⁸.

Virus Epstein Barr: en varios estudios se observó que este virus solo se detecta en un pequeño porcentaje de lesiones de LCCT. No obstante, el hallazgo de ADN-VEB en LCCT no prueba su rol etiopatogénico y puede estar relacionado con la inmunosupresión. Se demostró que se asocia con un pronóstico desfavorable⁹.

Infecciones bacterianas:

Las infecciones por bacterias como el *S. Aureus*¹⁰ se han relacionado como posibles agentes causales. Se postula que superantígenos derivados de estas bacterias podrían ser responsables de estimulación antigénica crónica¹¹.

Factores ambientales:

La exposición a carcinógenos en el ambiente laboral podría ser la causa de estimulación antigénica crónica necesaria para desencadenar expansión clonal. Se ha observado un aumento de MF asociado con diversas profesiones como soplado de vidrio, alfarería, industrias de papel y madera^{12,13}.

Fármacos:

Algunos estudios han sugerido la linfoproliferación o discrasia de linfocitos T inducida por fármacos¹⁴. Una serie de casos reciente examinó un subconjunto de pacientes hipertensos con Micosis Fungoide que utilizaban hidroclorotiazida. Estos, en comparación con pacientes hipertensos con MF que no usaban hidroclorotiazida, tenían más probabilidades de tener enfermedad en estadio I y tenían menos probabilidades de tener una reorganización del gen del receptor de células T (TCR) clonal. En un subconjunto de estos pacientes, se observó respuesta parcial o total tras la interrupción de la hidroclorotiazida. Dichos hallazgos podrían interpretarse como una reacción al fármaco y más específicamente un pseudolinfoma inducido por fármacos. Se especula que la hidroclorotiazida puede asociarse con la linfoproliferación de células T impulsada por antígenos y podría servir como desencadenante de la MF. En consecuencia, una prueba terapéutica con hidroclorotiazida puede estar justificada en pacientes seleccionados¹⁵.

Anomalías cromosómicas:

En el LCCT frecuentemente se encuentran anomalías genómicas de origen heterogéneo. Se ha visto

asociación con antígenos de histocompatibilidad; tales como el HLA- DR5 el cual se presenta en el 31.5 y 11% de pacientes con linfoma cutáneo de células T y en controles sanos respectivamente. Se ha reportado otras asociaciones similares para HLA-DQB1*03 sin embargo, es más probable que las alteraciones cromosómicas estén relacionadas al inicio del linfoma cutáneo de células T. Las variaciones en el cariotipo son características típicas en dicho padecimiento por ejemplo, en ciertas ocasiones el gen del receptor de células T (TCR), localizado en el cromosoma 7 y 14, está implicado en las anomalías cromosómicas, además se han documentado aberraciones en los cromosomas 3, 6, 8, 9, 11, 13 y 17. También se han encontrado algunas anomalías estructurales y numéricas como las trisomías, pero son menos frecuentes¹⁶.

Factores Inmunológicos:

Los linfomas cutáneos de células T se caracterizan por la regulación anormal de la síntesis de citocinas, las cuales pueden influir en las células tumorales de forma autocrina, paracrina y endocrina. Es controversial la biología inmunitaria de la micosis fungoide y del Síndrome de Sézary con respecto a los linfocitos T CD4. Los CD4+ cooperadores 1 (Th1) y sus clones secretan principalmente IL-2 e interferón gamma (IFN- γ), mientras que los linfocitos cooperadores tipo 2 (Th2) y sus clones producen IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10. Las células Th1 están implicadas en la función inflamatoria mediada por células y en la inducción de la hipersensibilidad retardada; las células Th2 fomentan la producción de anticuerpos, principalmente IgE y la proliferación de eosinófilos. La elevación de los niveles de IL-5 e IL-10 se aprecia sobre todo en el síndrome de Sézary, donde al parecer la clona maligna es del tipo Th2. Con la utilización de anticuerpos en contra de la cadena variable α/β del TCR, se han identificado clones de células T malignas en pacientes con síndrome de Sézary¹⁷.

Las células Th1 son las principales efectoras para la inmunidad mediada por células en contra de las células tumorales y de la reacción de hipersensibilidad retardada. El cambio de la reacción Th1 a Th2 favorece la proliferación de células tumorales. Este cambio se sospecha por la transcripción de la IL-10 y por la ausencia de la IL-2 y del interferón gamma (IFN γ) en las células mononucleares de la sangre periférica en pacientes con síndrome de Sézary. Es posible que el predominio de las células Th2 explique el fenómeno clínico observado en pacientes con síndrome de Sézary y en otros con linfoma cutáneo de células T, caracterizado por reacción de hipersensibilidad cutánea reducida, hipereosinofilia y alteraciones en las concentraciones séricas de IgG e IgA¹⁸.

La IL-15 ha sido extensamente estudiada. Es producida por los queratinocitos y otras células localizadas en la piel; a menudo se observa en los linfomas cutáneos de células T. Al parecer, es responsable de la acumulación de células T malignas en la piel, por lo tanto es importante su papel potencial como factor de proliferación.

Micosis Fungoide:

Es la variante más frecuente de LCCT. Suele aparecer entre los 55 y 60 años y predomina en hombres en una relación 2:1.

Manifestaciones clínicas:

Se divide en estadios parche, placa ó tumoral, pero pueden presentarse simultáneamente más de un tipo de lesión. En una fase temprana de estadio de parche se observan máculas y parches eritematosos solitarios o múltiples de distintos tamaños generalmente bien delimitados. El color de las lesiones puede variar entre anaranjado y un tono morado oscuro. Generalmente se distribuyen en zonas no expuestas al sol y durante las primeras fases de la enfermedad predominan en la zona baja del tronco, caderas y regiones intertriginosas. La erupción puede ser muy pruriginosa o asintomática. En algunos casos es transitoria y remite espontáneamente sin dejar cicatriz. El diagnóstico en este estadio puede ser difícil. Con frecuencia el paciente refiere una dermatitis crónica previa de 10 ó 20 años de evolución que pudo haber sido diagnosticada como una dermatitis por contacto refractaria al tratamiento, una dermatitis atópica, placa de psoriasis o eccema¹⁹.

Los parches pueden persistir por meses ó años antes de evolucionar al estadio de placas ó las placas pueden aparecer de novo. Estas últimas consisten en lesiones sobreelevadas y escamosas bien delimitadas, de color rojo oscuro ó violáceo y asociadas con un grado variable de induración. En este estadio las lesiones pueden remitir espontáneamente ó unirse para formar placas más grandes de bordes anulares, arciformes, serpiginosos, que suelen presentar una escasa actividad en el área central y ser más activas en la periferia. Puede haber hipopigmentación purpúrica ó hiperpigmentación y poiquilodermia. Los tumores pueden afectar cualquier parte del cuerpo, pero sobre todo se observan en la cara y en los pliegues corporales. Además, pueden originarse en zonas de placas o parches preexistentes de MF, lo que indica una fase de crecimiento vertical. En este punto las células neoplásicas presentan un comportamiento biológicamente más agresivo, con una mayor acumulación de células tumorales que se manifiesta clínicamente como un nódulo dérmico en vías de expansión. La aparición de novo sugiere la diseminación metastásica de un clon maligno de linfocitos T. Los nódulos son de color marrón rojizo ó rojo purpúreo y presentan una superficie regular, que con frecuencia se ulcera y sobreinfecta. La velocidad de crecimiento de los nódulos es variable y los pacientes que los presentan suelen manifestar una forma más agresiva de la enfermedad que aquellos que muestran parches y placas.

La Micosis Fungoide puede presentarse como una forma eritrodérmica caracterizada por lesiones de bordes mal definidos que comprometen más del 80% de la superficie corporal total. Se ha sugerido clasificar a los pacientes con antecedentes dentro de una categoría independiente denominada Síndrome de Micosis Fungoide Eritrodérmica. En ella, la piel adopta un color rojo brillante difuso y se observa descamación, pero con islotes característicos de piel sana. Pueden estar respetadas las zonas de piel que forman pliegues y esto produce la aparición de un hallazgo que se conoce con el nombre de "signo de la silla plegable". En algunos de los pacientes afectados por esta forma eritrodérmica aparecen tumores.¹

Histopatología

La histopatología varía de acuerdo al estadio de las lesiones:

Lesiones tempranas: se caracterizan por infiltrados liquenoides superficiales en banda de linfocitos e histiocitos, además de pocas células atípicas pequeñas a medianas, con núcleo cerebriforme y a veces hiper cromático, confinadas en la epidermis a nivel basal como células aisladas, a menudo con halo, o con disposición lineal²⁰.

Lesiones en placas: presentan epidermotropismo pronunciado. Los microabscesos de Pautrier son muy característicos pero se observan en una minoría de los casos.

Lesiones tumorales: presentan infiltrados dérmicos más difusos y pérdida del epidermotropismo, células aumentadas en número y de tamaño variable: pequeñas, medianas o grandes con núcleo cerebriforme, hasta blastos con núcleo prominente y formas intermedias. La transformación a un linfoma difuso de células grandes es de mal pronóstico, más aún si expresa el antígeno CD30.¹⁹

Inmunofenotipo

El fenotipo más frecuente de las células neoplásicas es CD2+, CD3+, CD5+, CD4+, CD45RO+, CD8-, TCRb +, CD30-. Al avanzar la enfermedad puede presentarse la pérdida de algunos de estos antígenos de célula T. El CD7 se expresa en un tercio de los casos. Es infrecuente la presencia de CD8 y TCR. A diferencia de los desórdenes linfoproliferativos primarios CD30+, la presencia evolutiva de este marcador no tiene valor pronóstico. En la infancia y adolescencia es más frecuente la expresión CD8+, TIA1+, CD2+, CD7-. La inmunohistoquímica no siempre ayuda al diagnóstico en estadios tempranos. El patrón funcional de las células neoplásicas es Th2²¹.

Variantes clínico-patológicas de micosis fungoide²⁰

El espectro de variantes clínico-patológicas de MF incluye: 1) variantes clínicas, las cuales tienen una

presentación clínica y hallazgos histopatológicos similares a la MF clásica 2) variantes clínicopatológicas, con peculiaridades tanto clínicas como histopatológicas y 3) variantes histopatológicas, distinguibles de la MF clásica exclusivamente mediante el análisis de la biopsia.

Del conjunto de estas variantes, solo la MF foliculotropa, la reticulosis pagetoide y el síndrome de la piel laxa granulomatosa están incluidas en la última clasificación internacional de los linfomas cutáneos elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016.²²

Variantes clínicas de micosis fungoide

- **Micosis fungoide hipopigmentada:** se caracteriza por presentar máculas y placas hipopigmentadas sin atrofia cutánea . Es más frecuente en pacientes con fototipos altos y durante la edad pediátrica, aunque también puede aparecer en adultos. Tiene mejor pronóstico que la MF clásica, y responde de forma adecuada al tratamiento con fototerapia UVB de banda estrecha, en forma de repigmentación gradual de las lesiones tras el tratamiento. Sin embargo, aunque en ocasiones las lesiones hipopigmentadas constituyen la única manifestación de la enfermedad, ocasionalmente se puede detectar la presencia de parches o placas eritematosas clásicas coexistentes.
- **Micosis fungoide ictiosiforme :** Se caracteriza por la presencia de placas con un patrón adoquinado que recuerda clínicamente a la ictiosis vulgar y afecta generalmente a las extremidades²³. En ocasiones asocia pápulas perifoliculares y otras lesiones características de la MF foliculotropa.
- **Micosis fungoide palmar y plantar:** Se caracteriza por la afectación exclusiva de palmas y plantas en forma de parches, placas o tumores. Las lesiones pueden extenderse al dorso de manos y pies, dedos, muñecas y a veces onicodistrofia con un curso clínico indolente.
- **Micosis fungoide papilomatosa ó vegetante:** Presenta lesiones similares a la acantosis nigricans o a las queratosis seborreicas, localizadas generalmente en áreas flexurales como cuello, axilas y pliegues inguinales.
- **Micosis fungoide papular:** Se caracteriza por presentar pápulas no perifoliculares, en ausencia de parches y placas clásicas de MF. Su curso clínico es variable.
- **Micosis fungoide solitaria o unilesional:** Se caracteriza por la aparición aislada de una mácula, placa o nódulo con características histopatológicas indistinguibles de la MF clásica, sin evidencia de otras lesiones cutáneas indicativas de MF. Por lo general presenta buen pronóstico.

- **Micosis fungoide invisible:** Se caracteriza por la presencia de hallazgos histopatológicos característicos de MF en piel de aspecto normal, sin lesiones cutáneas visibles, con prurito como único síntoma. La ausencia de lesiones cutáneas puede persistir a lo largo de todo el curso clínico de la enfermedad.

Variantes clinico-patológicas de micosis fungoide

- **Micosis fungoide foliculotropa:** Afecta principalmente a adultos, del género masculino, aunque también se han descrito casos en la infancia y adolescencia. Se presenta como placas induradas, eritematosas, pápulas foliculares y lesiones acneiformes, con presencia de pequeños quistes y comedones, localizados generalmente en cabeza y cuello, asociando frecuentemente alopecia y ocasionalmente mucinorrea. La presencia de placas infiltradas con alopecia de cejas constituye un hallazgo característico. El prurito suele ser refractario al tratamiento y se asocia con mal pronóstico. Es una de las variantes más frecuentes de MF y comprende hasta 10% de los pacientes en algunas series.
- **Micosis fungoide con quistes infundibulares eruptivos:** Se caracteriza por la aparición de una erupción folicular localizada o generalizada en forma de quistes infundibulares y comedones. En ocasiones, el tamaño y la inflamación de las lesiones puede simular una MF en fase tumoral.
- **Micosis fungoide siringotrópica:** Se caracteriza por la afectación de las glándulas ecrinas. Se presenta con pápulas y placas eritematosas, a veces hiperpigmentadas ó cómo una erupción folicular. Además, debido a la afectación anexial, es frecuente la aparición de anhidrosis y alopecia. Las lesiones pueden ser únicas o generalizadas y en ocasiones es posible encontrar lesiones típicas de MF clásica en otras áreas de la piel, siendo frecuente la afectación de palmas y plantas. Esta variante tiene un curso clínico indolente.
- **Síndrome de la piel laxa granulomatosa:** Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas en forma de pliegues colgantes de piel laxa, localizados en áreas flexurales como axilas e ingles. Tiene un comportamiento biológico indolente y tendencia a la recidiva tras la extirpación local, afectando con mayor frecuencia a pacientes jóvenes. Estos pacientes presentan con frecuencia un segundo linfoma.
- **Reticulosis pagetoide o enfermedad de Woringer-Kolopp:** Se caracteriza por la aparición de una lesión aislada, generalmente de localización acral. Suele ser una lesión en forma de placa, de aspecto psoriasiforme, hiperqueratósica y eritematosa. Tiene un crecimiento lento, su curso es indolente y de muy buen pronóstico. La presencia de progresión o afectación extracutánea,

clásicamente denominada forma diseminada o enfermedad de Ketrón-Goodman. Se considera que corresponde a otros linfomas cutáneos más agresivos, casi siempre a un linfoma T citotóxico epidermotropo agresivo.

- **Micosis fungoide poiquilodérmica ó poiquilodermia atrófica vascular:** Se caracteriza por la presencia de placas con atrofia, hiperpigmentación ó hipopigmentación y telangiectasias con afectación amplia de la superficie cutánea. Las regiones cutáneas afectadas más frecuentemente por la MF poiquilodérmica son las mamas en las mujeres y la región glútea en ambos sexos. Suele tener un pronóstico favorable en comparación con otras variantes de la enfermedad, con buena respuesta a la fototerapia.
- **Micosis fungoide ampollar:** Se caracteriza por la presencia de lesiones vesiculoampollosas las cuales pueden ser flácidas o tensas y afectan generalmente gran parte de la superficie corporal en el tronco y las extremidades. Ocasionalmente la ruptura de las ampollas provoca erosiones superficiales. Estas lesiones frecuentemente coexisten con las lesiones típicas de MF clásica, constituyendo la primera manifestación de la enfermedad o pueden aparecer en el transcurso de esta. La presencia de ampollas únicamente en palmas y plantas ha sido denominada MF dishidrótica. Esta variante suele tener mal pronóstico.
- **Micosis fungoide anetodérmica:** El desarrollo de anetodermia secundaria sobre lesiones clásicas de MF es excepcional y hasta la fecha solo ha sido descrito en 2 pacientes.
- **Micosis fungoide hiperpigmentada:** se caracteriza por la presencia de máculas y placas hiperpigmentadas que a menudo constituyen la única manifestación de la enfermedad. En ocasiones se asocia a otras variantes poco frecuentes de MF, pero los cambios pigmentarios observados no son atribuibles a alteraciones poiquilodérmicas o hiperpigmentación residual de lesiones preexistentes. Esta variante suele tener un curso clínico indolente y poco agresivo.
- **Micosis fungoide purpúrica:** Se caracteriza por la presencia de lesiones purpúricas persistentes. El diagnóstico diferencial con otras dermatosis purpúricas benignas es fundamental debido al traslape clínico y en ocasiones también histopatológico, habiéndose planteado una posible relación entre la púrpura pigmentaria crónica y la MF.
- **Micosis fungoide pustulosa:** fue descrita inicialmente como una erupción vesiculopustulosa de larga data, que progresa clínicamente a una MF clásica en placas. La afectación puede ser generalizada o estar limitada a las superficies palmoplantares.

- **Micosis fungoide verrucosa:** Se caracteriza por la presencia de lesiones verrucosas e hiperqueratósicas localizadas o diseminadas, que pueden afectar las superficies acrales y acompañarse de lesiones de MF clásico. Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con la variante palmar y plantar en dichas ocasiones.

Variantes histopatológicas de micosis fungoide

- **Micosis fungoide granulomatosa:** Es una variante histopatológica de MF cuyo diagnóstico debe realizarse mediante biopsia cutánea, donde se observan granulomas de tipo sarcoideo perivasculares afectando a todo el espesor de la dermis, con un infiltrado compuesto por linfocitos atípicos, histiocitos y células gigantes multinucleadas. El epidermotropismo solo está presente en la mitad de los casos, dificultando el diagnóstico de MF en ausencia de clínica característica de la misma. En ocasiones se puede observar cierto grado de afectación folicular. Clínicamente, la MF granulomatosa se caracteriza por la presencia de parches, placas y tumores similares a los de la MF clásica, y puede asociar alopecia cuando afecta al cuero cabelludo. Suele tener un peor pronóstico con respecto a la MF clásica, con pobre respuesta al tratamiento tópico, frecuente progresión y riesgo elevado de desarrollar un segundo linfoma.
- **Micosis fungoide intersticial:** Se caracteriza por presentar histopatológicamente un infiltrado de predominio de linfocitos e histiocitos dispersos entre los haces de colágeno de la dermis, simulando la histología de un granuloma anular intersticial o la fase inflamatoria de la morfea. Otros hallazgos incluyen la presencia de epidermotropismo y el depósito de mucina en la dermis, siendo infrecuente observar microabscesos de Darier-Pautrier. El diagnóstico diferencial con el granuloma anular se basa en el reconocimiento de una población linfocitaria de tipo monoclonal, frente al infiltrado de predominio histiocitario observado en el granuloma anular, así como en la presencia de hallazgos característicos de MF clásica en otras lesiones.
- **Micosis fungoide con transformación en células grandes:** La transformación en un linfoma de células grandes constituye una variante histopatológica de MF definida por la presencia de células grandes, pleomórficas, anaplásicas e inmunoblastos en un porcentaje mayor del 25% en el infiltrado neoplásico, siendo más frecuente en pacientes que se encuentran en estadio tumoral de la enfermedad. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la papulosis linfomatoide con base en los hallazgos clínicos, tales como la ausencia de regresión espontánea en las lesiones de MF. La transformación en un linfoma de células grandes confiere un peor pronóstico a la MF, asociándose a estadios terminales de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial de Micosis Fungoide.

El diagnóstico diferencial se resume en la tabla 2 .

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de Linfomas Cutáneos¹

Diagnóstico diferencial de Micosis Fungoide
Estadío de Manchas /Placas
Dermatitis crónica
Psoriasis
Dermatitis por contacto
Eccema
Tiña corporis
Estadío Tumoral
Linfoma de linfocitos B
Carcinoma cutáneo
Sarcoidosis
Micosis profunda
Infección microbacteriana atípica
Lepra
Leishmaniasis
Eritrodermias
Pitiriasis rubra pilaris
Psoriasis

Dermatitis atópica
Erupción medicamentosa
Dermatitis seborreica

Síndrome de Sézary

El Síndrome de Sézary (SS) se define como una forma leucémica de LCCT asociada con eritrodermia. Se identificó en 1938 a partir de una serie de estudios en los cuales Albert Sézary observó la presencia de una población de linfocitos grandes en la sangre periférica con núcleos "cerebriformes" en pacientes con MF. Estas células posteriormente fueron denominadas células de Sézary²⁴.

Al igual que otros trastornos linfoproliferativos crónicos, el recuento de células de Sézary se expresa preferiblemente en términos absolutos, en el cual la presencia de 1000 células/ul identifica enfermedad en estadio B2 de acuerdo a la clasificación actual de estadificación: La Sociedad Internacional del Linfoma Cutáneo / Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cancer (ISCL / EORTC TNMB)²⁵. La detección morfológica de las células de Sézary en la sangre periférica no es específica para LCCT, ya que las células de Sézary se pueden encontrar en sangre periférica de donantes normales y en condiciones benignas.

Los hallazgos histológicos en piel a menudo son similares a los observados en la MF, con epidermotropismo menos prominente, mientras que la afectación de los ganglios linfáticos se caracteriza por el borramiento completo de la arquitectura nodal por la infiltración de células de Sézary¹⁹.

En el SS, las células T clonales son generalmente CD31+, CD41+ y CD8- por citometría de flujo. Los criterios de ISCL actualmente propuestos para SS integran estudios clínicos, histológicos, inmunofenotípicos y moleculares. En pacientes con eritrodermia, los criterios recomendados para el diagnóstico de SS por el ISCL incluyen²⁵ :

- 1) Recuento absoluto de células de Sézary ≥ 1000 /ul.
- 2) Una relación CD4 / CD8 ≥ 10 (debido a la expansión clonal de las células CD4).
- 3) Expresión aberrante de antígenos de células T.
- 4) Demostración de clonalidad de células T mediante Southern blot o métodos basados en PCR, o

demostración citogenética de un clon anormal.

El consenso WHO-EORTC recomienda como mínimo, la demostración de la clonalidad de células T en combinación con los criterios mencionados para el diagnóstico de SS⁴. Por otra parte, además de los criterios de ISCL, la clasificación más reciente de la OMS²² requiere eritrodermia, linfadenopatía generalizada y células de Sézary en la piel, sangre periférica y nódulos linfáticos. En raras ocasiones, el SS puede estar precedido por una historia previa de MF clásica. El ISCL recomienda que dichos casos se denominen "SS precedidos por MF". Por el contrario, los pacientes con MF, pero sin eritrodermia, pueden tener criterios hematológicos para SS. En estos casos, se recomienda denominarlos "MF con afectación leucémica".

Estadificación según clasificación TNM:

La estadificación de MF/SS se basa en un sistema de clasificación de tumor, nódulo, metástasis (TNM) originalmente utilizado desde 1979. En 2007 se publicó una revisión que también incluye el compromiso sanguíneo (TNMB)²⁵, la cual se utiliza para estratificación y recomendaciones de tratamiento. Algunos estudios han respaldado la relevancia pronóstica de esta clasificación (tablas 3 y 4)²⁵. Además, se propone que ciertos hallazgos histológicos no explicados por la clasificación TNM pueden ser de importancia pronóstica. Estos son la infiltración de folículos pilosos (foliculotropismo) y la presencia de más de un 25% de células grandes en el infiltrado dérmico (transformación de células grandes)²⁶.

Tabla 3. Clasificación TNMB de MF/SS (ISCL/EORTC) 2007²⁵

Estadíos TNMB	
PIEL	
T1	Manchas localizadas ,pápulas y /o placas que afectan a <10% superficie cutánea.Se puede subdividir en T1a (solo manchas) y T1b(placas y manchas)
T2	Manchas,pápulas o placas que afectan a ≥10%de la superficie cutánea.Se puede subdividir en T2a(sólo manchas) y T2b(placas y manchas)
T3	Uno ó más tumores:(≥1 cm de diámetro)
T4	Eritema confluyente que afecta >80% de la superficie cutánea
Ganglio Linfático	
NO	No ganglios linfáticos periféricos.Clínicamente anormales,no precisa

	biopsia.
N1	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales
N1a	Clonalidad negativa
N1b	Clonalidad positiva
N2	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales
N2a	Clonalidad negativa
N2b	Clonalidad positiva
N3	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales
Nx	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales, no confirmación histológica
VÍCERA	
M0	No afectación visceral
M1	Afectación visceral (necesita confirmación histológica) ó afectación específica del órgano.
SANGRE	
B0	Ausencia de afectación significativa hematológica: $\leq 5\%$ de linfocitos en sangre periférica son atípicos (células de Sézary)
B0a	Clonalidad negativa
B0b	Clonalidad positiva
B1	Afectación hematológica leve $> 5\%$ de linfocitos en sangre periférica son atípicos (células de Sézary) pero sin cumplir criterios de B2.
B1a	Clonalidad negativa
B1b	Clonalidad positiva
B2	Afectación hematológica Severa ≥ 1000 células de Sézary/UI con clonalidad positiva

Tabla 4. Estadaje revisado (ISCL/EORTC) MF/SS en 2007²⁵

Estadío	T	N	M	B
IA	1	0	0	0.1
				98
IB	2	0	0	0.1
IIA	1-2	1-2	0	0.1
IIB	3	0-2	0	0.1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Pronóstico

Los linfomas cutáneos, en la mayoría de los casos, tienen una evolución benigna durante décadas. El pronóstico dependerá del estadio en el momento del diagnóstico y de la respuesta terapéutica. (Tabla 5)

Tabla 5. Estadíos clínicos y supervivencia en Micosis Fungoide / Síndrome de Sézary: ISCL-EORTC²⁵

Estadio	Sobrevida Media (años)	Sobrevida a 10 años (%)
Ia	35,5	88
Ib	21,5	70
IIa	15,8	52
IIb	4,7	34
IIIa	4,7	37
IIIb	3,4	25
IVa1	3,8	18
IVa2	2,1	15
Ivb	1,4	18

Tratamiento

El manejo inicial de los LCCT depende de la variante, extensión y estadio clínico, así como del impacto de los síntomas en la calidad de vida de los pacientes y debe partirse de los siguientes principios: ²⁷

- Los pacientes en estadios tempranos sólo requieren tratamientos locales. Las terapias sistémicas se utilizan en los pacientes refractarios a terapéuticas locales o cuando demuestran signos de enfermedad avanzada.
- El objetivo es alcanzar y mantener la remisión, reducir la morbilidad y prevenir la progresión de la enfermedad.
- No existen estudios que demuestren mayor sobrevida asociado a una terapéutica en particular.
- La enfermedad es recurrente: las respuestas son de corta duración y las recaídas son frecuentes.

- Los pacientes en remisión completa (RC): requieren seguimiento por tiempo indefinido.

TRATAMIENTOS LOCALES

Corticoesteroides tópicos

Son ampliamente utilizados y se consideran útiles en el tratamiento de lesiones individuales en la enfermedad temprana de parche / placa²⁸. En un estudio no controlado, se evaluó prospectivamente el uso de corticoesteroides tópicos de alta potencia (clobetasol propionato en 85% de los pacientes) en 79 pacientes con enfermedad en estadio IA / B se observó una tasa de respuesta global del 94%. La toxicidad es insignificante si se siguen las precauciones generalmente asociadas con el uso de estos agentes tópicos en afecciones crónicas de la piel.²⁸

Mecloretamina tópica (mostaza nitrogenada)

Es un agente alquilante que recibió su aprobación inicial en EE. UU, para el tratamiento tópico de MF en 1949. Recientemente se realizó una preparación de gel comercial al 0.02% aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T tipo micosis fungoide en estadio IA y IB en pacientes que han recibido terapia previa dirigida a la piel²⁹. El gel al 0.02% ha demostrado no ser inferior a la pomada, con un tiempo de respuesta significativamente más corto. No se reportó eventos adversos graves relacionados con el medicamento, siendo la dermatitis de contacto irritativa el evento adverso más comunmente reportado.

El gel debe aplicarse una vez al día en todas las áreas afectadas de la piel. Se recomienda como tratamiento de primera línea de la enfermedad en estadio temprano (etapas IA y IIA).

Bexaroteno tópico

El bexaroteno es un retinoide que se une selectivamente y activa los receptores de retinoides X. Está disponible para terapia sistémica y en una formulación de gel al 1% para aplicación tópica. El gel está aprobado por la FDA para el tratamiento tópico de lesiones cutáneas en pacientes en estadios tempranos que tienen enfermedad refractaria o persistente después de otras terapias o que no han tolerado otras terapias.

La toxicidad es leve y se limita principalmente a la irritación de la piel. Al igual que otros retinoides, el bexaroteno es teratogénico y por lo tanto está contraindicado en el embarazo y requiere precauciones especiales en las mujeres en edad fértil y en sus parejas.³⁴

Radioterapia localizada

La radioterapia superficial localizada proporciona un tratamiento efectivo para las lesiones individuales e incluso puede inducir la remisión a largo plazo en la enfermedad localizada. Se han usado tanto fotones como haces de electrones y las dosis han variado de 0.7 a 35 Gy^{37,38}. La radioterapia localizada puede usarse sola o en combinación con terapias sistémicas.⁴⁰

Terapia de haz de electrones de piel total (TSEB)

En esta terapia, los electrones generados en un acelerador lineal, se atenúan para penetrar la piel a una profundidad limitada. Por lo tanto, se evita en gran medida la toxicidad para los órganos internos, incluida la médula ósea. La técnica tiene una larga historia en el tratamiento de los linfomas cutáneos. Un esquema estandar de tratamiento consiste en una dosis total de 30-36 Gy aplicada durante un período de 8 a 10 semanas y puede inducir altas tasas de remisión, particularmente en la enfermedad T2 y T3. La TSEB se puede combinar con radiación cutánea nodal y localizada³⁰

Fototerapia de luz ultravioleta (UV)

La terapia basada en la luz ultravioleta (UVL), específicamente la fototerapia con luz ultravioleta B (UVB) y el psoraleno con luz ultravioleta A (PUVA), ha sido uno de los pilares del tratamiento de los LCCT durante los últimos 50 años. Inicialmente, se utilizó exclusivamente como monoterapia, sin embargo recientemente se utiliza como parte de un régimen terapéutico multimodal. Su eficacia es indiscutible, pero aún no se ha determinado completamente cuál es la mejor manera de administrarla minimizando los efectos colaterales.³³

El consorcio de Estados Unidos para el Linfoma Cutáneo (USCLC), realizó un documento dirigido para valorar la eficacia y la seguridad de los diversos tipos de UVL utilizados para el tratamiento de la MF y su contraparte leucémica el síndrome de Sézary (SS)³¹.

De acuerdo a este documento se distinguen 3 tipos de UVL

- Luz ultravioleta A (UVA) 320 -400nm.
- Luz ultravioleta B (UVB) 290 -320nm.
- Luz ultravioleta C (UVC) 200 -290 nm.

Debido a que la UVC se absorbe en la atmósfera, la radiación electromagnética clínicamente relevante emitida por el sol cuando alcanza la superficie de la tierra consiste en UVB (5%) y UVA (95%). Debido a sus propiedades biológicas, los rayos UVA se subdividen en UVA1 (340-400 nm)³² y UVA2 (320- 340 nm). El

efecto biológico de UVA2 debido a su longitud de onda más corta está más cerca de la longitud de onda de los UVB (es decir, es más probable que induzca eritema que bronceado).³³

Las fuentes de radiación de banda ancha UVB (BB-UVB) disponibles para aplicación, oscilan ampliamente entre 270 y 390 nm, con un pico de emisión de radiación a 313 nm. La UVB de banda estrecha (NB-UVB) tiene un pico de emisión entre 311 y 312 nm. Antiguamente la BB-UVB fue muy utilizada pero ha caído en desuso. Actualmente la gran mayoría de la terapia UVB utilizada en todo el mundo es en forma de NB-UVB.^{34,34}

Existen otras formas de fototerapia como el láser de cloruro de xenón excímero el cual emite radiación a 308 nm.³⁵ La combinación de psoraleno (8-metoxipsoraleno), que sensibiliza al paciente a los rayos UVA, seguida por la exposición a los rayos UVA, es una forma de fotoquimioterapia que hace referencia con el acrónimo PUVA. La fototerapia con BB-UVB, NB-UVB, UVA1, PUVA, BB-UVA y el láser excímer han demostrado eficacia en el tratamiento de la MF.

El efecto de UVL, ya sea como monoterapia o terapia adyuvante, en las diversas etapas de MF / SS, es multifactorial y es diferente para UVB y UVA. Para una dosis dada, la UVB a 300 nm es aproximadamente 1000 veces más eritematogénica en comparación con la UVA a 360 nm. Sin embargo, debido a su longitud de onda más corta, la UVB se absorbe principalmente en la epidermis con menos capacidad de penetrar más profundamente en comparación con UVA.³⁶

Por tal motivo, los efectos directos primarios de UVB están en los queratinocitos epidérmicos, células de Langerhans (LC), infundíbulo folicular y cualquier célula en la dermis superior, incluidos los linfocitos. En contraste, los rayos UVA, particularmente UVA1, pueden penetrar toda la dermis y posiblemente el tejido subcutáneo. Por lo tanto, además de las estructuras afectadas por los rayos UVB, los rayos UVA pueden afectar directamente a los linfocitos de la dermis profunda, fibroblastos, células dendríticas dérmicas, mastocitos, células endoteliales, macrófagos y las partes más profundas del aparato folicular.³⁷

En la práctica clínica actual, la fototerapia ultravioleta B de banda ancha (bbUVB) no se utiliza ya que las fuentes que emiten bbUVB han sido reemplazadas por lámparas de banda estrecha ultravioleta B (nbUVB). Estas proporcionan un tratamiento menos eritematogénico y no parece ser inferior en el tratamiento de MF, por lo cual la nbUVB es de primera elección para el tratamiento de la MF temprana, en particular las etapas T1a y T2a, que se caracterizan solo por parches. Para la enfermedad en estadio de placa (T1b, T2b) y para pacientes con piel oscura todavía se recomienda PUVA. Esto no solo se debe a un principio físico (los rayos UVA pueden penetrar más profundamente en la dermis que los rayos UVB y, en teoría, deberían ser

más efectivos para el tratamiento de lesiones gruesas) sino también a la gran cantidad de evidencia acumulada desde el primer informe de el uso exitoso de PUVA para MF en 1976 y la falta de estudios prospectivos que compararan nbUVB con PUVA ^{38,39}. En general la remisión completa con el uso de PUVA se alcanza luego de 36 sesiones en promedio.

En caso de respuesta insuficiente o recaída inmediata, la fototerapia se puede combinar con terapias sistémicas, generalmente retinoides o interferón α (IFN- α). Otro aspecto a considerar para prevenir recaídas o mantener la respuesta clínica, es continuar el tratamiento durante períodos prolongados después de que se hayan logrado remisiones completas o casi completas.³⁹

Un aspecto importante relacionado con la fototerapia de MF es la toxicidad a largo plazo, especialmente en los pacientes con estadios iniciales los cuales pueden tener una expectativa de vida normal o casi normal. En pacientes con psoriasis, la terapia con PUVA se ha asociado a un riesgo mayor de carcinoma de células escamosas mientras que para UVB los estudios realizados no han logrado evidenciar un mayor riesgo de cáncer. Para los pacientes con MF, no se han realizado estudios similares y se desconoce su riesgo de cáncer de piel asociado con la fototerapia.⁴⁰

Debido a que la cabeza generalmente no está expuesta al fotosensibilizador, podría ser un sitio de recaída temprano. Aunque existe poca evidencia, la terapia PUVA aplicando la crema de 8-metoxipsoraleno solo al sitio comprometido, puede ser utilizada en enfermedad unifocal y en la reticulosis pagetoide⁴⁰

Terapia Fotodinámica:

Consiste en la destrucción de tejido por la interacción de una fuente de luz con un fotosensibilizante en presencia de oxígeno. Se ha utilizado el ácido 5-aminolevulínico así como el ácido metilaminolevulínico tópico. Estos agentes inducen altas concentraciones de protoporfirina IX (PpIX) generando fluorescencia selectiva de las células tumorales (cinco veces más intensa que en la piel normal). Su posterior irradiación produce la destrucción selectiva del tumor a través de la producción de radicales libres y especies reactivas del oxígeno. Dado que el espectro de absorción máxima de la protoporfirina IX se encuentra en los 405 nm, se pueden utilizar diversas fuentes lumínicas que emiten luz roja, azul y láseres. ⁴¹

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS:

Múltiples tratamientos han sido utilizados en etapas avanzadas de los linfomas cutáneos, sin embargo, debido a que esta investigación se enfoca a pacientes con enfermedad en estadio temprano no se profundizará en ellos :

Retinoides

Los retinoides son derivados de la vitamina A. El ácido trans retinoico, isotretinoína, etretinato, acitretina, bexaroteno y la alitretinoína⁴², se han usado para el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T solos o en combinación desde de 1980. De estos, el bexaroteno se destaca por su unión específica retinoide-receptor X (denominado un "rexinoide")⁴³; este es el único retinoide que se desarrolló específicamente y recibió aprobación para el tratamiento de CTCL. El bexaroteno está indicado para el tratamiento de manifestaciones cutáneas de LCCT en estadio avanzado en pacientes que son refractarios a al menos una terapia sistémica⁴⁴.

Modificadores de la respuesta biológica:

La alteración de la regulación inmunológica que caracteriza a los linfomas cutáneos, con disminución de la IL-2 e IFN alfa es la base para la utilización de estos agentes en el tratamiento de estas entidades.

Interferón (IFN alfa 2a- IFN alfa 2b-IFN g): Actualmente están disponibles tres tipos de interferones recombinantes (IFN-a, IFN-b, IFN-g). Sólo el IFN-a recombinante se ha estudiado en detalle y ha sido aprobado para el tratamiento de LCCT y sigue siendo el IFN más utilizado en el tratamiento de MF / SS⁴⁵.

IFN-a combinado con retinoides: los informes sobre el uso combinado de IFN-a y retinoides aparecieron a partir de finales de la década de los 80⁴⁶. Etretinato o isotretinoína se han utilizado en pequeños estudios que demostraron que la combinación es tolerable sin toxicidad severa y es capaz de inducir y mantener respuestas clínicas. También se utilizan esquemas combinados con fototerapia⁴⁷.

IFN-a combinado con fototerapia: el primer estudio sobre el uso de la combinación de IFN-a y PUVA para el tratamiento de LCCT apareció en 1990 y describió la remisión completa en 12 de un total de 15 pacientes⁴⁸. Varios estudios pequeños y series de casos han reportado diferentes esquemas de dosis de IFN-a y regímenes de PUVA. En conjunto, estos informes demuestran que no se produce un aumento de la toxicidad con la combinación, pero no ha sido posible demostrar que la terapia de combinada sea superior a la monoterapia⁴⁹.

Quimioterapia

Se reserva para enfermedad avanzada, refractaria o recaída. La mayoría de los esquemas resultan en un control temporal de los síntomas, ya que estas neoplasias suelen ser resistentes. Se puede utilizar como monoterapia o en tratamientos combinados con terapias locales⁵⁰.

Inmunoterapia dirigida

Consiste en la creación de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de superficie de las células neoplásicas

Denileukin diftotox: Es la primera toxina de fusión aprobada ,desarrollada para el tratamiento de LCCT. Es una proteína recombinante que consiste en interleucina (IL) -2 unida al dominio catalítico de la toxina diftérica diseñada genéticamente con la intención de dirigirse a las células que expresan el receptor de IL-2. Presenta una tasa de respuesta global hasta de un 44% y un perfil de seguridad aceptable⁵¹.

Alemtuzumab: Es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado contra la glicoproteína de superficie celular CD52, que se expresa tanto en linfocitos B y T normales como en los malignos, pero no en progenitores hematopoyéticos. Alemtuzumab se desarrolló y aprobó inicialmente para el tratamiento de tumores malignos linfoides⁵². Se ha obtenido tasas de respuesta globales de más del 50% en MF / SS⁵³.

Fotoquimioterapia extracorpórea: expone un leucoconcentrado del paciente a una fuente UVA extracorpórea. Se indica en MF refractarias a otros esquemas, formas eritodérmicas y estadíos avanzados con compromiso extracutáneo.

Es una forma de fototerapia que expone un leucoconcentrado del paciente extracorpóreamente al fármaco fotoactivado 8-metoxipsoraleno (8-MOP). El uso del mismo esta aprobado para LCCT desde 1987. Tiene un perfil de seguridad excelente con eventos adversos casi ausentes⁵⁴ con una tasa de respuesta del 73% incluso en estadíos avanzados de la enfermedad. La eficacia de la fotoféresis ha sido confirmada particularmente en pacientes con MF eritodérmica y SS, con tasas de respuesta del 60%⁵⁵. Se ha utilizado en combinación con otras modalidades incluidos retinoides, interferones, y PUVA demostrando que ECP se puede combinar de forma segura con muchos otros agentes disponibles para el tratamiento de la MF / SS.

Inhibidores de histona deacetilasa

Las deacetilasas de histonas (HDAC) son una clase de enzimas expresadas ubicuamente, que catalizan la eliminación de grupos acetilo de las histonas y por tanto son reguladores clave de la regulación de la transcripción⁵⁶. Con base en los resultados de los ensayos clínicos, tres sustancias vorinostat, romidepsin y belinostat están actualmente aprobadas por la FDA para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas en pacientes con LCCT ⁵⁷.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

El trasplante alogénico de células madre (alloSCT) ha logrado remisiones duraderas en LCCT y sigue siendo la única opción de tratamiento curativo en pacientes con MF / SS⁵⁸.

4.MATERIALES Y MÉTODOS

Metodología General

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo donde se incluyó la totalidad de pacientes adultos adscritos al Servicio de Dermatología del Hospital México, con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T en estadio temprano que recibieron tratamiento con fototerapia y lograron alcanzar la remisión completa de su enfermedad.

Los pacientes se identificaron a partir de una revisión manual de los expedientes de fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital México.

4.1 Los criterios de inclusión utilizados fueron:

- Diagnóstico confirmado de linfoma cutáneo de células T en estadio temprano
- Remisión completa durante el tratamiento
- Pacientes adultos con edades a partir de los 18 años.
- Sin distinción de género o etnia

4.2 Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes con linfoma cutáneo de células T que no alcanzaron remisión completa.
- Pacientes con linfoma cutáneo de células T en estadio avanzado.

4.3 Análisis estadístico: Las variables continuas se reportan con medidas de tendencia central (mediana e intervalo intercuartil). Las variables categóricas se presentan como números absolutos y porcentajes. Se realizó un análisis univariable y multivariable mediante los métodos de Kruskal-Wallis, chi cuadrado y prueba exacta de Fisher, según corresponda, con el fin de determinar las características clínicas y / o demográficas que se asociaron a la remisión completa de los linfomas cutáneos, así como los factores asociados a recaídas de la enfermedad. El análisis de datos se realizará con el paquete estadístico JMP para Mac versión 14 de SAS Institute 2014.

5.RESULTADOS

Se realizó un escrutinio de 1300 expedientes de fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital México, del los cuales 70 pacientes recibieron tratamiento por LCCT. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se incluyó un total de 28 pacientes en el análisis final. Figura 1.

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 57 años (IIC 41-67) y 12 pacientes fueron femeninas (42.8%). La presentación cutánea más frecuente fue en forma de placa y mácula(Figura 2) y el tipo histológico más frecuente fue la micosis fungoide (figura 5).

La mayoría de los pacientes (85%) no tenía ninguna enfermedad cutánea preexistente. No fue posible analizar el fototipo cutáneo debido a la ausencia de datos en expediente.

La mayoría de los pacientes recibió tratamiento con PUVA (96.4%) y solamente 1 paciente recibió UVA1. La mediana de sesiones necesaria para alcanzar la remisión fue de 47.5 (IIC 22,5-76) (figura 4) y la dosis acumulada al momento de la remisión fue de 304J (IIC 95-419). El 89% de los pacientes (25) no recibieron ningún tratamiento coadyuvante, 2 pacientes recibieron betametasona y 1 paciente Rituximab. No fue posible analizar el estadio ya que no fue documentado en ningún paciente.

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el número de sesiones necesarias para la remisión de acuerdo al tipo histológico. (Cuadro 1), así como tampoco el tipo histológico se asoció a un mayor riesgo de recaída. (Cuadro 2).

Un total de 13 pacientes (46.4%) que habían alcanzado remisión completa, sufrieron recaída de su enfermedad neoplásica. La recaída , en promedio, sucedió luego de 18 meses (4-48 meses)(Figura 6). No se encontró una correlación entre el número de sesiones necesarias para alcanzar la remisión completa y la probabilidad de recaída. Los pacientes que sufrieron recaída recibieron 51 sesiones y los que no recayeron 38 sesiones(p 0,38). Así mismo, no se identificó que la edad al momento de la presentación del linfoma cutáneo sea un factor asociado a mayor riesgo de recaída (p 0,19).

FIGURA 1. SELECCIÓN DE PACIENTES

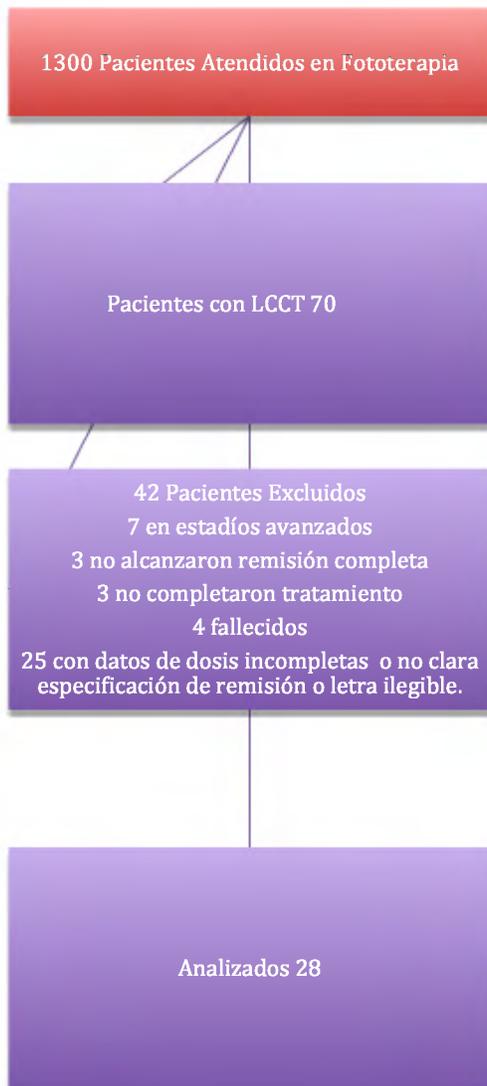


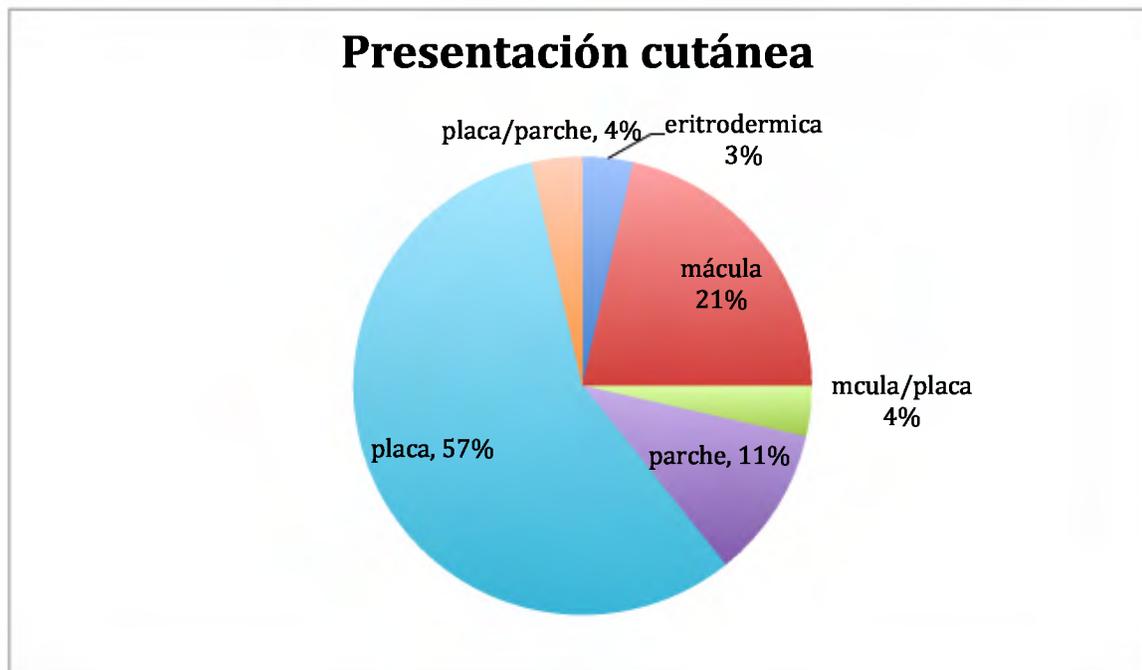
FIGURA 2. PRESENTACIÓN CUTÁNEA

FIGURA 3. ENFERMEDAD CUTÁNEA PREEXISTENTE O COEXISTENTE

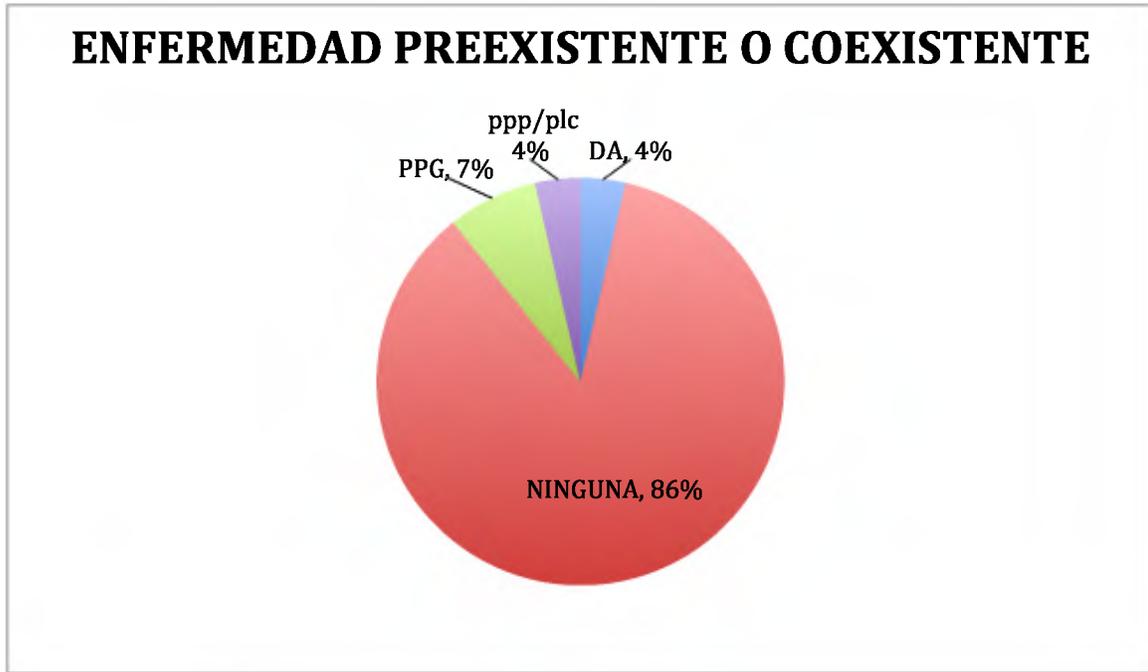


FIGURA 4. NÚMERO DE SESIONES PARA ALCANZAR REMISIÓN.

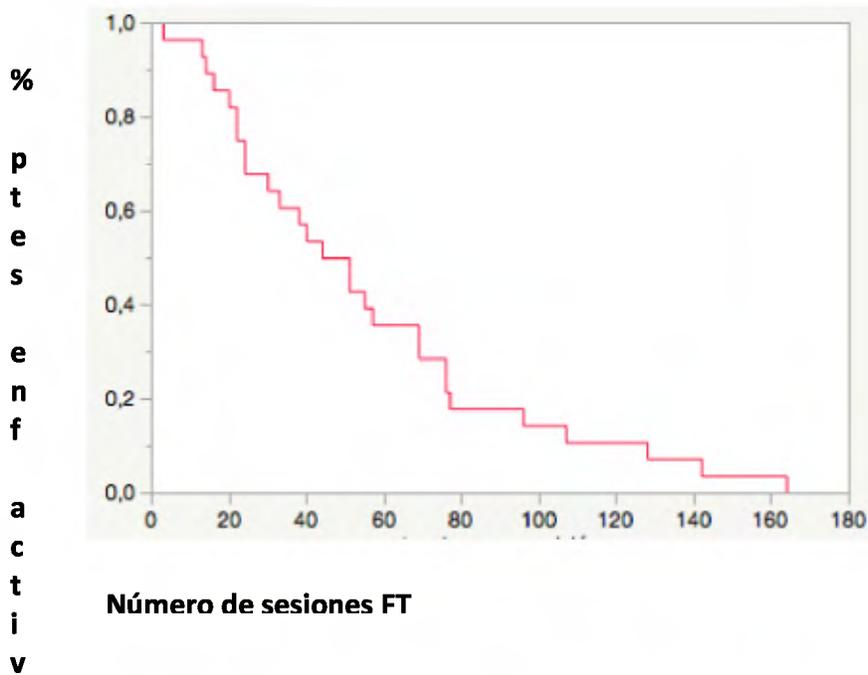


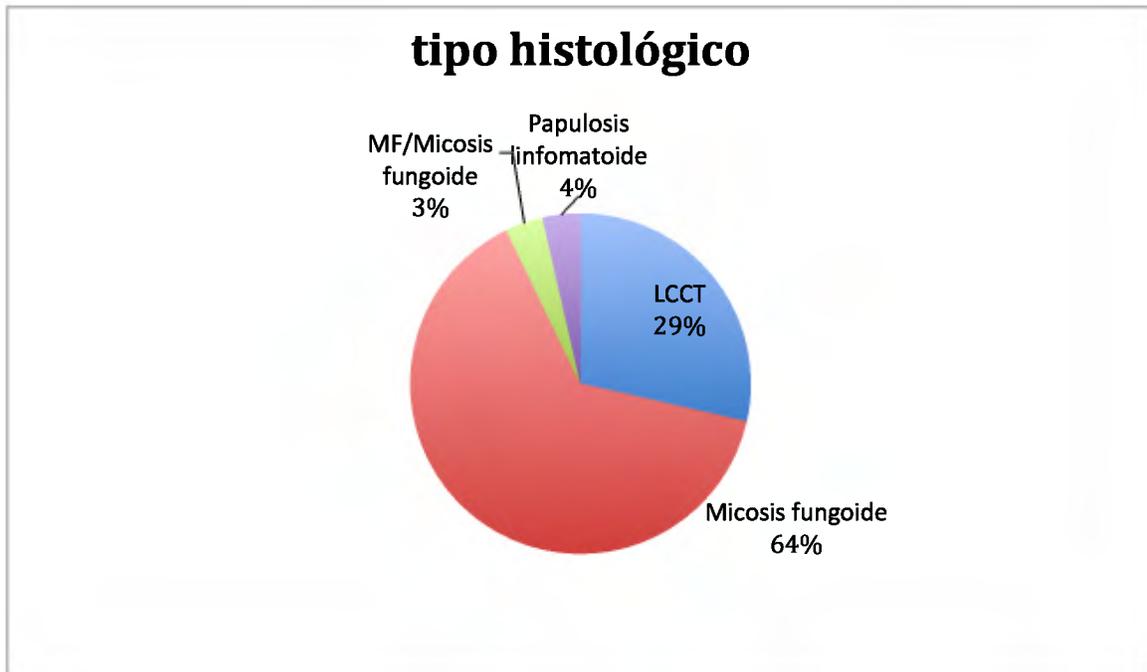
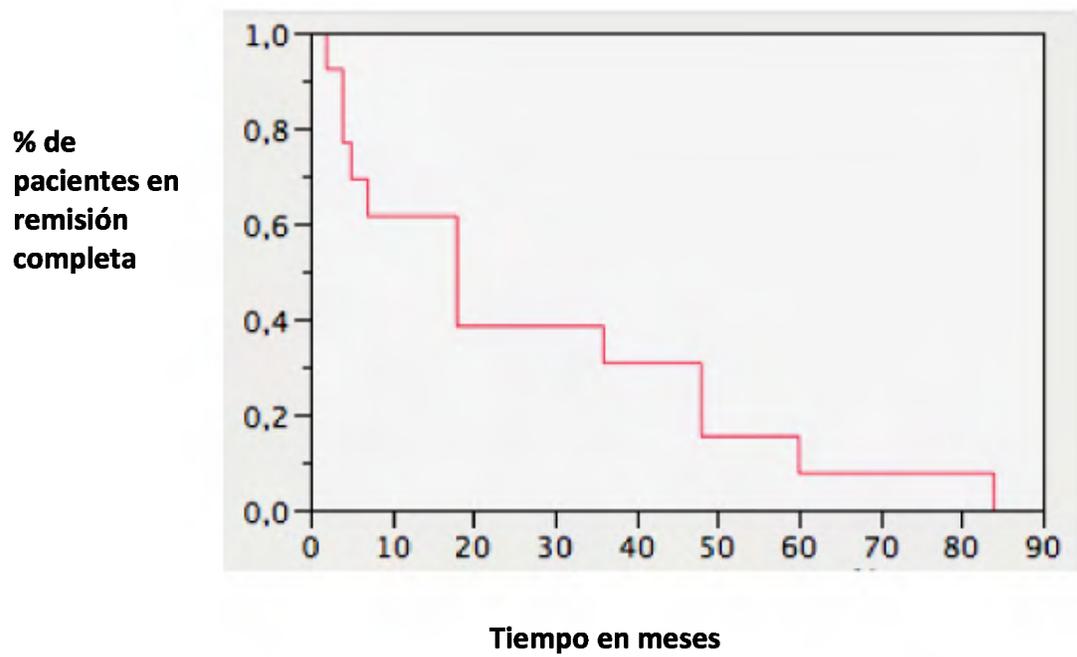
FIGURA 5. TIPO HISTOLÓGICO

FIGURA 6. TIEMPO EN MESES PARA PRIMERA RECAÍDA

CUADRO 1.**NÚMERO DE SESIONES DE FOTOTERAPIA SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO**

Tipo Histológico	Número de sesiones	P
LCCT	42,5(IIC 16-71,25)	0,45
Micosis fungoide	47,5(IIC 24-84,5)	
Mucinosis folicular/micosis fungoide	20 (IIC 20 - 20)	
Papulosis linfomatoide	76 (IIC 76-76)	

CUADRO 2.**PORCENTAJE DE RECAÍDA SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO**

Tipo Histológico	Porcentaje de recaída	P
LCCT	37,5%	0,46
Micosis fungoide	44,5%	
Mucinosis folicular/micosis fungoide	100%	
Papulosis linfomatoide	100%	

6.DISCUSIÓN

La población adulta estudiada en este trabajo mostró predominio del género masculino con un 57,2%, lo cual va acorde a la literatura universal y con una mediana de edad de 57 años (IIC 41-67). En la literatura se describe una mediana entre 55-60 años, lo cual traduce una presentación más temprana de aproximadamente una década en nuestro medio. Una posible explicación a esto podría estar en relación con que tenemos un sistema de salud sumamente accesible lo cual podría generar una detección más temprana de los casos .

La presentación cutánea más frecuente fue en forma de placa y mácula en un 57% y un 21% respectivamente. Se menciona en la literatura que es frecuente en fases tempranas encontrar más de un tipo de lesión generalmente máculas y parches eritematosos solitarios o múltiples de distintos tamaños. Dicho hallazgo va acorde a lo descrito en la literatura; sin embargo se debe tomar en cuenta que los datos son tomados de notas de expedientes, donde el médico evaluador de cada paciente no fue el mismo y la percepción de cada lesión podría variar según el criterio del observador. Además, generalmente los pacientes valorados para dicha patología en el Servicio de Fototerapia, se encuentran en un estadio temprano; eso contribuye a que nuestros mayores hallazgos sean similares a morfologías ya conocidas de este estadio. No se evaluó el color de las lesiones, sin embargo dentro de los hallazgos lo descrito era "eritematoso". Menciona la literatura que puede haber variación del color entre anaranjado y morado oscuro.

La dermatitis atópica fue la enfermedad concomitante menos encontrada en nuestra población en únicamente 1 paciente (3%), seguido en orden de frecuencia por 1 paciente (4%) que presentó concomitancia de 2 patologías las cuales fueron parapsoriasis en placa pequeña (ppp) y pitiriasis liquenoide crónica (plc), si bien no es lo más frecuente virar desde una ppp, o incluso encontrar estas 2 patologías en un mismo paciente , se describe en la literatura que la pitiriasis liquenoide existe en un espectro de dermatosis papuloescamosas, mediadas por linfocitos T que incluye la pitiriasis liquenoide (PL), parapsoriasis de placa pequeña (ppp) y parapsoriasis de placa grande (PPG). Existen similitudes clínicas e histopatológicas bien documentadas entre la PPG y el linfoma cutáneo de células T (LCCT) . Una creencia común es que PPG es un precursor de LCCT, una opinión respaldada por la clasificación de linfomas cutáneos de la Organización Mundial de la Salud.

Sin embargo, la asociación de PL y ppp con LCCT es más controvertida, y algunos consideran la PL y la ppp juntos como dermatosis benignas que no se transforman en linfoma ya que típicamente no tienen atipia de linfocitos en la biopsia y las células T monoclonales y las poblaciones raramente se detectan. Sin embargo,

los casos de transformación de ppp y PL a MF sugieren que aún existen lagunas en nuestra comprensión de la interacción de estas condiciones.⁵⁹

Suele haber una larga latencia entre la presentación inicial y el diagnóstico de LCCT. Aunque la ppp a menudo persiste durante muchos años, la duración promedio del PLC cuando sigue un curso de auto resolución es de 1.5-31 meses.

La relación de hipertensión arterial en tratamiento con hidroclorotiazida y el desarrollo de LCCT fue encontrada en 1 caso de una paciente de 90 años, sin embargo este caso tuvo que ser excluido del estudio ya que sufrió una lipotimia dentro de la máquina de fototerapia.

El tipo histológico reportado con mayor frecuencia fue la micosis fungoide en un 64% , seguido por un 29% de biopsias reportadas “como LCCT”. Se describe en la literatura que la variante más frecuente es la MF , lo cual coincide con los datos de este estudio. Un paciente con papulosis linfomatoide (4%) recibió tratamiento con PUVA únicamente y alcanzó remisión a las 76 sesiones (445J). Un paciente con mucinosis folicular coexistente con micosis fungoide recibió tratamiento con PUVA (3%) , con resultado exitoso tras 20 sesiones (58J). Sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el número de sesiones necesarias para la remisión de acuerdo al tipo histológico, y el tipo histológico no se asoció de forma estadísticamente significativa a un mayor riesgo de recaída.

La mediana de sesiones necesaria para alcanzar la remisión en este estudio fue de **47.5** sesiones (IIC 22,5-76) (figura 4). Esto difiere con lo postulado con algunos estudios realizados internacionalmente, donde se vio una mediana de **27.5** sesiones de PUVA para alcanzar una remisión tanto parcial como completa. Con base en los datos de cinco estudios y un total de 244 pacientes, Herrmann et al. calculó la tasa de remisión completa después de un ciclo inicial de PUVA, encontrándose una tasa de remisión de un 90% para el estadio IA, 76% para el estadio IB, 78% para el estadio IIA, 59% para el estadio IIB y 61% para la enfermedad en estadio III. Resultados similares han sido reportados por Hönigsmann et al, con una duración media del tratamiento de 2-5 meses en la etapa IA-III de MF. Whittaker et al. en un estudio controlado aleatorizado observaron que de los 41 pacientes que recibieron monoterapia con PUVA, se observó una remisión completa y parcial en el 71% de los pacientes con una mediana de **27,5** sesiones de PUVA. La duración media de la respuesta fue de 9,7 meses y el total de dosis de UVA recibidas fue 107 J / cm².

En este estudio, un total de 13 pacientes (46.4%) que habían alcanzado remisión completa, sufrieron recaída de su enfermedad neoplásica. La recaída, en promedio, sucedió luego de 18 meses (4-48 meses) (Figura 6), mostrando un tiempo de recaída más corto según hallazgos encontrados en otros estudios realizados donde el tiempo de recaída es más tardío, por ejemplo en uno de ellos se vio que en un grupo de

pacientes donde la mediana del tiempo de seguimiento fue de 94 meses (rango, 5-242 meses) que treinta y tres pacientes mantuvieron RC durante 84 meses (rango, 5-238 meses) y 33 pacientes experimentaron una recaída con una mediana de intervalo libre de enfermedad de 39 meses (rango, 2-127 meses). Esto podría explicarse por diferencias en tratamientos recibidos, tales como dosis y frecuencia de la PUVA terapia, la adherencia al mismo, presencia o no de tratamientos coadyuvantes u otros datos que posiblemente se han sesgado a través de los años.⁶⁰

En este estudio no se encontró una correlación entre el número de sesiones necesarias para alcanzar la remisión completa y la probabilidad de recaída. Los pacientes que sufrieron recaída recibieron 51 sesiones y los que no recayeron 38 sesiones (p 0,38). Esto difiere con reportes de otros estudios que se han realizado donde se ha visto que aquellos pacientes en el grupo sin recaída recibieron una dosis acumulada mayor a la RC (P = .03) y requirieron períodos de tratamiento más largos para lograr RC (P = .03).

Así mismo, no se identificó que la edad al momento de la presentación del linfoma cutáneo sea un factor asociado a mayor riesgo de recaída (p 0,19), lo cual va acorde con otros estudios donde se ha visto que no hay diferencias significativas en las características iniciales entre los pacientes en los grupos sin recaída y con recaída.

7.CONCLUSIONES

- La mediana de sesiones necesaria para alcanzar la remisión fue de 47.5 (IIC 22,5-76) (figura 4) y la dosis acumulada al momento de la remisión fue de 304J (IIC 95-419). Tanto el número de sesiones necesarias para remisión como la dosis acumulada son mucho mayores que lo registrado en otros estudios realizados en otras poblaciones.
- No se pudo determinar si los tratamientos coadyuvantes tienen algún efecto en la respuesta a la fototerapia en estadio temprano, ya que según los datos obtenidos el 89% de los pacientes (25) no recibieron ningún tratamiento coadyuvante, 2 pacientes recibieron betametasona y 1 paciente Rituximab, lo cual impresiona un subregistro según lo observado el día a día con estos pacientes. Se debe mejorar el registro de utilización de tratamiento coadyuvante.
- La evaluación de la respuesta clínica dermatológica según el tipo de fototerapia brindada (PUVA o UVA1) en pacientes con linfoma cutáneo de células T, mostró que la mayoría de los pacientes recibió tratamiento con PUVA (96.4%) y solamente 1 paciente recibió UVA1, lo cual indica que en nuestro medio se utiliza más PUVA que UVA₁, UVB o UVB-NB.
- No fue posible analizar el estadio ya que no fue documentado en ningún paciente.
- Se determinó que la respuesta a la fototerapia según las características demográficas, la mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 57 años (IIC 41-67) y 12 pacientes fueron femeninas (42.8%).No se identificó que la edad al momento de la presentación del linfoma cutáneo sea un factor asociado a mayor riesgo de recaída (p 0,19).
- El fototipo cutáneo no se pudo analizar ya que existe un subregistro del mismo y una falta de estandarización de su anotación acorde a lo establecido en normas internacionales. Se debe hacer énfasis en especificar el fototipo cutáneo según escala de Fitzpatrick.
- Se determinó que la respuesta a la fototerapia según las características clínicas (enfermedades preexistentes, presentación cutánea del linfoma y tipo histológico) en pacientes con linfoma cutáneo de células T, la mayoría de ellos(85%) no tenía ninguna enfermedad cutánea

preexistente. La presentación cutánea más frecuente fue en forma de placa y mácula (Figura 2) y el tipo histológico más frecuente fue la micosis fungoide (figura 5). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el número de sesiones necesarias para la remisión de acuerdo al tipo histológico. (Cuadro 1), así como tampoco el tipo histológico se asoció a un mayor riesgo de recaída. (Cuadro 2).

- En la Determinación del tiempo transcurrido entre la inducción de la remisión de los linfomas cutáneos de células T y la primera recaída, se vio que un total de 13 pacientes (46.4%) que habían alcanzado remisión completa, sufrieron recaída de su enfermedad neoplásica. La recaída, en promedio, sucedió luego de 18 meses (4-48 meses) (Figura 6). No se encontró una correlación entre el número de sesiones necesarias para alcanzar la remisión completa y la probabilidad de recaída. Los pacientes que sufrieron recaída recibieron 51 sesiones y los que no recayeron, 38 sesiones (p 0,38).
- Dada la falta de estandarización en todos los datos faltantes mencionados anteriormente, se propone en el apartado de ANEXO 2, seguir un protocolo de manejo de los pacientes con diagnóstico de linfoma cutáneo de células T, basado en normas internacionales realizadas recientemente y adaptadas a nuestra realidad y sistema de salud.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Goldsmith et al. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 8 edición. McGraw Hill; 2014.
2. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(4):252–71.
3. Ko CJ. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification of cutaneous lymphomas. *Adv Dermatol* 2006;22:259–77.
4. Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 2005;32(10):647–74.
5. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92(10):1085–102.
6. Foss FM et al. *Cancer: principles and practice of oncology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
7. Burg G, Kempf W, Haeffner A, et al. From inflammation to neoplasia: new concepts in the pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:271–80.
8. Courgnaud V, Duthanh A, Guillot B, Sitbon M, Dereure O. Absence of HTLV-related sequences in skin lesions and peripheral blood of cutaneous T-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 2009;129(10):2520–2.
9. Novelli M, Merlino C, Ponti R, et al. Epstein-Barr virus in cutaneous T-cell lymphomas: evaluation of the viral presence and significance in skin and peripheral blood. *J Invest Dermatol* 2009;129(6):1556–61.
10. Vonderheid EC, Bigler RD, Hou JS. On the possible relationship between staphylococcal superantigens and increased Vbeta5.1 usage in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2005;152(4):825–6; author reply 827.
11. Jackow CM, Cather JC, Hearne V, Asano AT, Musser JM, Duvic M. Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor V beta gene expansion. *Blood* 1997;89(1):32–40.
12. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, et al. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(20):1560–7.
13. Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, et al. Occupational risk factors for mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. *J Occup Environ Med* 2004;46(3):205–11.
14. Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. Drug-induced reversible lymphoid dyscrasia: a clonal lymphomatoid dermatitis of memory and activated T cells. *Hum Pathol* 2003;34(2):119–29.
15. Jahan-Tigh RR, Huen AO, Lee GL, Pozadzides JV, Liu P, Duvic M. Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series. *Cancer* 2013;119(4):825–31.

16. Dummer R, Willers J, Kamarashev J, Urosevic M, Döbbling U, Burg G. Pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19(2):78–86.
17. Asadullah K, Döcke WD, Volk HD, Sterry W. Cytokines and cutaneous T-cell lymphomas. *Exp Dermatol* 1998;7(6):314–20.
18. Vermeer M, Walden P. 2nd World Congress of Cutaneous Lymphomas & 6th International Symposium on the Biology and Immunology of Cutaneous Lymphoma. *Dermatology (Basel)* 2013;226(4):384.
19. Foss FM, Girardi M. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31(2):297–315.
20. Muñoz-González H, Molina-Ruiz AM, Requena L. Clinicopathologic Variants of Mycosis Fungoides. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(3):192–208.
21. Tebeică T, Andrei R, Zurac S, Stăniceanu F. Practical Aspects Regarding the Histopathological Diagnosis of Early Mycosis Fungoides. *Rom J Intern Med* 2016;54(1):3–10.
22. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405.
23. Shaikh ZI, Rahman SB. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides type cutaneous T-cell lymphoma. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16(3):171–4.
24. Shakeri A. Albert Sézary-The Man, the Cell, and the Syndrome. *JAMA Dermatol* 2018;154(4):496–7.
25. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110(6):1713–22.
26. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):223.e1-17; quiz 240–2.
27. Patrone CC, Geskin LJ. Clinical Insights and Emerging Strategies in Managing Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Drugs Dermatol* 2017;16(5):405–12.
28. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther* 2003;16(4):283–7.
29. Knobler R. Nitrogen mustard revisited. *Br J Dermatol* 2014;170(3):495.
30. Kinoshita-Ise M, Ouchi T, Izumi E, et al. Combination of low-dose total skin electron beam therapy and subsequent localized skin electron beam therapy as a therapeutic option for advanced-stage mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 2017;
31. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(1):27–58.

32. Zandi S, Kalia S, Lui H. UVA1 phototherapy: a concise and practical review. *Skin Therapy Lett* 2012;17(1):1–4.
33. Walker D, Jacobe H. Phototherapy in the age of biologics. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30(4):190–8.
34. Grandi V, Fava P, Rupoli S, et al. Standardization of regimens in Narrowband UVB and PUVA in early stage mycosis fungoides: position paper from the Italian Task Force for Cutaneous Lymphomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;
35. Nisticò S, Costanzo A, Saraceno R, Chimenti S. Efficacy of monochromatic excimer laser radiation (308 nm) in the treatment of early stage mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2004;151(4):877–9.
36. Xiao T, Xia L-X, Yang Z-H, He C-D, Gao X-H, Chen H-D. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for early stage mycosis fungoides. *Eur J Dermatol* 2008;18(6):660–2.
37. Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(1):39–50.
38. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT, International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(1):32–9.
39. Ibbotson SH, Bilisland D, Cox NH, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151(2):283–97.
40. Gallagher RP, Lee TK. Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):119–31.
41. Pileri A, Sgubbi P, Agostinelli C, Infusino SD, Vaccari S, Patrizi A. Photodynamic therapy: An option in mycosis fungoides. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017;20:107–10.
42. Kapser C, Herzinger T, Ruzicka T, Flaig M, Molin S. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with oral alitretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(4):783–8.
43. Pileri A, Delfino C, Grandi V, Pimpinelli N. Role of bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: the clinical and immunological sides. *Immunotherapy* 2013;5(4):427–33.
44. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther* 2006;19(5):264–71.
45. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16(4):311–21.
46. Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2007;109(9):1799–803.
47. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;92(10):3578–81.

48. Kuzel TM, Gilyon K, Springer E, et al. Interferon alfa-2a combined with phototherapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(3):203–7.
49. Nikolaou V, Siakantaris MP, Vassilakopoulos TP, et al. PUVA plus interferon α 2b in the treatment of advanced or refractory to PUVA early stage mycosis fungoides: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(3):354–7.
50. Humme D, Nast A, Erdmann R, Vandersee S, Beyer M. Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides. *Cancer Treat Rev* 2014;40(8):927–33.
51. Prince HM, Duvic M, Martin A, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1870–7.
52. Dumont FJ. Alemtuzumab (Millennium/ILEX). *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2(1):139–60.
53. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):278–87.
54. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28 Suppl 1:1–37.
55. Zic JA. Photopheresis in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: current status. *Curr Opin Oncol* 2012;24 Suppl 1:S1-10.
56. Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5(9):769–84.
57. Duvic M. Histone Deacetylase Inhibitors for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin* 2015;33(4):757–64.
58. Atilla E, Atilla PA, Bozdogan SC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory mycosis fungoides (MF) and Sézary syndrome (SS). *Int J Hematol* 2017;106(3):426–30.
59. Sibbald C, Pope E. Systematic review of cases of cutaneous T-cell lymphoma transformation in pityriasis lichenoides and small plaque parapsoriasis. *Br J Dermatol* 2016;175(4):807–9.
60. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005;141(3):305–11.
61. Dippel E, Assaf C, Becker JC, et al. S2k Guidelines - Cutaneous Lymphomas Update 2016 - Part 1: Classification and Diagnosis (ICD10 C82 - C86). *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15(12):1266–73.
62. Dippel E, Assaf C, Becker JC, et al. S2k Guidelines - Cutaneous Lymphomas Update 2016 - Part 2: Treatment and Follow-up (ICD10 C82 - C86). *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16(1):112–22.
63. Phototherapy Treatment Protocols [Internet]. CRC Press. 2016 [cited 2018 Jul 30]; Available from: <https://www.crcpress.com/Phototherapy-Treatment-Protocols-Third-Edition/Feldman-Zanolli/p/book/9781498754620>
64. guia de linfomas 2017 - Yahoo Search Results [Internet]. [cited 2018 Jul 30]; Available from: <https://search.yahoo.com/search?ei=utf-8&fr=aaplw&p=guia+de+linfomas+2017>

9. ANEXO 1

Propuesta de protocolo para el diagnóstico y abordaje de los pacientes con linfoma cutáneo de células T.

Los linfomas cutáneos se clasifican de acuerdo con la clasificación actual de la OMS / EORTC , que se basa en la correlación de los hallazgos clínicos, patológicos, inmunohistológicos y de biología molecular. Los linfomas cutáneos se distinguen de los linfomas sistémicos por su manifestación primaria en la piel. Por lo tanto, los linfomas que se limitan a la piel en el momento del diagnóstico, según lo determinan los estudios de estadificación basados en pautas, se consideran linfomas cutáneos primarios.⁶¹

Paso 1: Diagnóstico

a) Historia Clínica detallada sobre la duración, tipo y extensión, así como evolución temporal de lesiones cutáneas y presencia de síntomas B.(fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna).

b) Realizar examen físico completo con palpación de todos los grupos de ganglios linfáticos, hígado ,bazo, una inspección detallada de toda la piel con descripción morfológica de las lesiones encontradas, documentación fotográfica, así como la utilización del formulario de examen físico que se encuentra en el Servicio de Fototerapia.

c) Pruebas de laboratorio:

Hemograma con diferencial, pruebas de función hepática, creatinina, DHL, electrolitos.

Inmunoelectroforesis de proteínas *

Serología por Borrelia *

Pruebas hematológicas específicas *: médula ósea, biopsia de ganglios linfáticos

Pruebas de laboratorio adicionales según el tratamiento planificado:

(* Las recomendaciones se aplican al estadiaje inicial. Los estudios de estadificación adaptados a la situación individual del paciente deben realizarse después de la finalización del tratamiento, en caso de progresión de la enfermedad y en el caso de los tipos de linfoma agresivo como parte de los estudios de estadificación anuales.)

- En caso de linfomas eritrodérmicos de células T:

Frotis de sangre periférica en búsqueda de células de Sézary

Citometría de Flujo

Relación CD4 / CD8,

Medición de células CD4 + CD7 y / o células CD4 + CD26

Análisis de clonalidad (sangre) (PCR, BIO-Protocolo MED-2)*(no disponible en Costa Rica en este momento.)

Las biopsias de la médula ósea no están indicadas como método diagnóstico

d) Biopsias:

- Biopsia de piel tomada de una lesión cutánea representativa + Inmunohistoquímica para poder clasificar con precisión el tipo de linfoma.
- Se debe realizar estudios de clonalidad molecular.
- Biopsias de ganglios linfáticos y médula ósea para descartar afectación extracutánea o linfopatía cutánea secundaria según el subtipo histológico de linfoma y la etapa del tumor. Esto se debe valorar en conjunto con el Servicio de Hematología.

e) Estudios de imágenes

Tabla 1. Estudios de Imágenes utilizados en estadiaje de linfomas cutáneos.

Linfomas cutáneos de células T y NK	Tratamiento de imágenes
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Micosis fungoide (MF) 	Radiografía de tórax, ultrasonido del abdomen y ganglios linfáticos
Variantes y subtipos de micosis fungoide	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ MF Folliculotropica ➤ Reticulosis Pagetoide ➤ Piel laxa granulomatosa 	Radiografía de tórax, ultrasonido del abdomen y ganglios linfáticos
Micosis fungoide estadio IIB en adelante	TC de todo el cuerpo **, ultrasonido de ganglios linfáticos, posiblemente PET-CT ***
Síndrome de Sézary (SS)	TC de todo el cuerpo **, ultrasonido de ganglios linfáticos, posiblemente PET-CT ***
Leucemia / linfoma de células T en adultos (HTLV *)	TC de todo el cuerpo **, RMN, ecografía de ganglios linfáticos, posiblemente PET-CT ***
Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 +	TC de todo el cuerpo **, ultrasonido de ganglios linfáticos, posiblemente PET-CT ***
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCPACG) ➤ Papulosis linfomatoide (PL) 	Radiografía de tórax, ecografía de ganglios linfáticos
Linfoma de células T similar a paniculitis subcutánea (SPTL)	TC de todo el cuerpo **, ultrasonido de ganglios linfáticos,

posiblemente PET-CT ***

Linfoma extranodal de células NK / T, tipo nasal

TC de todo el cuerpo **, MRI, ecografía de ganglios linfáticos, posiblemente PET-CT ***

- **Linfoma cutáneo primario de células T periférico no especificado**

TC de todo el cuerpo **, MRI, ecografía de ganglios linfáticos, posiblemente PET-CT ***

- **Linfoma cutáneo primario epidermotropo CD8 + de células T**

- **Linfoma cutáneo de células T γ / δ**

- **Desorden linfoproliferativo de linfocitos T pequeños / medianos cutáneos primarios CD4 +**

Radiografía de tórax, ecografía del abdomen y ganglios linfáticos (en caso de incertidumbre clínica, la estadificación se puede realizar mediante TC)

- **Linfoma Acral CD8 + de células T**

** TC de cuerpo entero: TC del cuello, tórax, abdomen y pelvis utilizando un medio de contraste intravenoso.

*** Los estudios retrospectivos (con números de casos pequeños) han revelado predominantemente una superioridad inequívoca de 18F-FDG PET / CT en comparación con los métodos de imagen convencionales, en particular con respecto a la detección de ganglios linfáticos y la participación de órganos . Sin embargo, actualmente hay una falta de grandes estudios prospectivos con suficiente evidencia.

Paso 2: Clasificación y estadiaje

Una vez obtenido el reporte de las biopsias cutáneas y los estudios complementarios, se debe clasificar y asignar un estadiaje al linfoma cutáneo según las tablas 2 y 3. Si el Linfoma cutáneo es de un estirpe distinto de MF o Síndrome de Sézary se debe utilizar la tabla 4 para su clasificación.

Tabla 2. Clasificación TNMB revisada de ISCL / EORTC y sistema de estadificación para Miosis Fungoide y Síndrome de Sézary 2007²⁵

Estadios TNMB	
PIEL	
T1	Manchas localizadas ,pápulas y /o placas que afectan a <10% superficie cutánea. Se puede subdividir en T1a (solo manchas) y T1b(placas y manchas)
T2	Manchas, pápulas o placas que afectan a ≥10% de la superficie cutánea. Se puede subdividir en T2a (sólo manchas) y T2b (placas y manchas)
T3	Uno o más tumores: (≥1 cm de diámetro)
T4	Eritema confluyente que afecta >80% de la superficie cutánea
Ganglio Linfático	
N0	No ganglios linfáticos periféricos. Clínicamente anormales, no precisa biopsia.
N1	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales
N1a	Clonalidad negativa
N1b	Clonalidad positiva
N2	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales palpables; histológicamente hay infiltración leve del linfoma de células T
N2a	Clonalidad negativa
N2b	Clonalidad positiva
N3	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales palpables; histológicamente hay infiltración extensa de linfoma de células T
Nx	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anormales, no confirmación histológica
VÍCERA	
M0	No afectación visceral
M1	Afectación viceral (necesita confirmación histológica) o afectación específica del órgano.
SANGRE	
B0	Ausencia de afectación significativa hematológica: ≤5% de linfocitos en sangre periférica son atípicos(células de Sézary)
B0a	Clonalidad negativa
B0b	Clonalidad positiva
B1	Afectación hematológica leve >5% de linfocitos en sangre periférica son atípicos (células de Sézary) pero sin cumplir criterios de B2.
B1a	Clonalidad negativa
B1b	Clonalidad positiva
B2	Afectación hematológica severa ≥ 1000 células de Sézary/UI con clonalidad positiva

**Tabla 3. Estadificación de la Micosis fungoide y el Síndrome de Sézary.
Estadaje revisado (ISCL/EORTC) MF/SS en 2007²⁵**

Estadio	T	N	M	B
IA	1	0	0	0.1
				98
IB	2	0	0	0.1
IIA	1-2	1-2	0	0.1
IIB	3	0-2	0	0.1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Tabla.4 Propuesta de clasificación ISCL / EORTC TNM de los linfomas cutáneos distintos de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary.

Categoría	Definición
T: piel	
T1	Compromiso de lesión solitaria en piel a) Lesión solitaria <5 cm de diámetro b) Lesión solitaria> 5 cm de diámetro
T2	Compromiso regional de la piel con múltiples lesiones confinadas a una región del cuerpo o dos regiones contiguas del cuerpo: a) Compromiso limitado a <15 cm de diámetro b) Compromiso entre 15 y 30 cm de diámetro c) Compromiso> 30 cm de diámetro
T3	Afectación generalizada de la piel a) Múltiples lesiones cutáneas distribuidas en dos regiones corporales no contiguas b) Lesiones múltiples> 3 regiones corporales
N: ganglios linfáticos	
N0	Sin compromiso clínico y patológico de los ganglios linfáticos
N1	Implicación de una región periférica de los ganglios linfáticos que drena un área de afectación cutánea actual y / o previa
N2	Implicación de dos o más regiones de los ganglios linfáticos periféricos o afectación de cualquier región de los ganglios linfáticos que no drene un área de afectación actual y / o previa de la piel
N3	Implicación de los ganglios linfáticos centrales
M: órganos viscerales	
M0	No hay evidencia de afectación extracutánea
M1	Afectación extracutánea de órganos distinta de los ganglios linfáticos

Paso 3: Tratamiento individualizado del paciente⁶²

Las estrategias de tratamiento se basan en el diagnóstico preciso, los tratamientos previos y el estadio de la enfermedad.

Recomendaciones

- **El tratamiento de MF deberá seguir las recomendaciones indicadas en la Tabla 5.**
- **El tratamiento del síndrome de Sézary debe seguir las recomendaciones de la Tabla 6.**

- **El tratamiento de los trastornos linfoproliferativos CD30 + de la piel debe seguir las recomendaciones de la Tabla 7.**

Se debe hacer una distinción entre el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T (LCCT) y el tratamiento de los linfomas cutáneos de células B (LCCB). Si el paciente tiene un linfoma tipo B, se debe abordar con los Servicios de Hematología, Oncología y Radioterapia.

En etapas tempranas, la atención se centra en los métodos de tratamiento local, como los corticosteroides tópicos, la fototerapia, los fármacos citostáticos aplicados tópicamente como el BCNU / clorometamina, el gel de bexaroteno o las inmunoterapias tópicas como el imiquimod.

En la etapa IA, IB y enfermedad IIA, se puede emplear fototerapia que use UVB de banda estrecha (UVB 311 nm) o PUVA (psoraleno más UVA). La PUVA debe usarse preferentemente en pacientes con placas gruesas o micosis fungoide (MF) foliculotrópicas. Tanto PUVA como UVB 311 nm son adecuados para el tratamiento de la MF eritrodérmica .

La radioterapia (haz de electrones o terapia de ortovoltaje) se recomienda con una dosis general de ≥ 30 Gy (administrada en dosis individuales de 2 Gy); esto conduce al control sostenido de la enfermedad en 90-100% de los pacientes con LCCT localizado.

En casos individuales de LCCT, la terapia con haz de electrones de piel total es una buena opción, pero esto se ha asociado con efectos secundarios importantes y recurrencias a largo plazo.

Un abordaje alternativo para tratar el linfoma cutáneo de células B y T es la radioterapia paliativa en dosis bajas (4-8 Gy).

En el linfoma cutáneo de células T, la administración de 8 Gy (administrada en una o dos fracciones) ha demostrado una remisión completa en $\geq 92\%$ de los pacientes .

En la enfermedad en estadio IIB, este abordaje se puede emplear en combinación con interferón-PUVA o bexaroteno-PUVA o bexaroteno solo con el fin de lograr un control sostenido de la enfermedad en las primeras etapas del LCCT.

En general, la irradiación total de la piel con aplicaciones convencionales (30-36 Gy) es una opción practicable en pacientes con linfoma de células T cutáneo; sin embargo, está asociada con una toxicidad cutánea mayor.

La terapia de electrones con dosis bajas (10-12 Gy), administrada en el transcurso de 2 a 3 semanas, es un tratamiento confiable y seguro en términos de lograr una mejoría a corto plazo con menor toxicidad. Posteriormente, se deben considerar terapias adyuvantes tópicos o sistémicas para mantener la remisión.

En etapas avanzadas, las terapias sistémicas pasan a primer plano, por ejemplo, una combinación de PUVA y retinoides o interferón alfa recombinante (Tabla 5). El bexaroteno es otro agente sistémico que puede recomendarse.

Otras opciones disponibles para casos recalcitrantes y avanzados incluyen agentes aprobados en los Estados Unidos, como los inhibidores de la histona deacetilasa Vorinostat (aprobado en 2006, EE. UU.) y Romidepsin (aprobado en 2011, EE. UU.), así como el antimetabolito Pralatrexate (aprobado en 2011, EE. UU.). La toxina de fusión denileukin diftotox ya no está comercialmente disponible.

Debido a su perfil con menores efectos secundarios, la monoquimioterapia con gemcitabina o doxorubicina, debe tener preferencia sobre la poli-quimioterapia ya que esta última induce inmunosupresión masiva sin mejorar la supervivencia.

Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento para Micosis Fungoide.

Estadio	Recomendaciones tratamiento de primera línea	Recomendaciones tratamiento de segunda línea	Comentarios
I A	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Corticoesteroides tópicos clase III-IV ➤ PUVA ➤ UVB-311nm 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ BCNU tópico / Clormetina++ ➤ Clorhidrato de Mecloretamina 0.02%** ➤ Gel de Bexaroteno ➤ Inmunoterapias tópicas (imiquimod++, resiquimod++) 	Adolescentes con Micosis Fungoide localizada.
MF unilesional, Reticulosis Pagetoide	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Radioterapia local/30-60 Gy 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Corticoesteroides tópicos clase III-IV ➤ PUVA en crema 	Estos son considerados variantes especiales de Micosis Fungoide I A
I B – II A	<ul style="list-style-type: none"> ➤ PUVA en crema ➤ UVB-311nm 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cf. Estadio IA ➤ PUVA + INF-α ➤ PUVA + Bexaroteno ➤ Acitretina*** ➤ Radioterapia local ➤ Baño de electrones cuerpo entero a bajas dosis (12 Gy) 	
II B	<ul style="list-style-type: none"> ➤ PUVA, posible combinación con INF-α, Bexaroteno oral y Radioterapia en lesiones en fase de tumor 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metotrexate a bajas dosis + Radioterapia local en lesiones en fase de tumor ➤ Gemcitabina ➤ Doxorubicina + ➤ Baño de electrones cuerpo entero a bajas dosis (12 Gy) ➤ Vedotin de Brentuximab++ ➤ Pralatrexato** ➤ Posible trasplante alogénico células madre++ 	Varias de estas sustancias pueden no haber sido aprobadas para esta indicación en Alemania/Europa

III****	<ul style="list-style-type: none"> ➤ PUVA, posible combinación con INF- α, Bexaroteno oral ➤ Fotoferesis, posible combinación con INF- α, MTX, Bexaroteno oral o PUVA 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cf. Estadio II B ➤ Alemtuzumab 	Tratamiento a bajas dosis, únicamente en pacientes con LCCT y compromiso de sangre periférica.
IV A	<ul style="list-style-type: none"> ➤ PUVA, posible combinación con INF- α, Bexaroteno oral y Radioterapia en lesiones en fase de tumor 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cf. Estadio II B 	
IV B	<ul style="list-style-type: none"> ➤ PUVA, posible combinación con INF- α, Bexaroteno oral ➤ Radioterapia en lesiones tumorales 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cf. Estadio II B ➤ CHOP/Poliquimioterapia CHOP-like ➤ Alemtuzumab ➤ Cladribina, fludarabina, ciclofosfamida 	Una vez alcanzada la remisión, el mantenimiento puede darse con PUVA + INF- α /Bexaroteno/MTX

* Las opciones terapéuticas en una misma columna no son citadas en orden de importancia.

** No están aprobados en Alemania.

*** Acitretina: Potencial alternativa a Bexaroteno en caso de contraindicación.

**** MF eritrodermica: Radioterapia: Rayos Grenz, Baño de electrones o terapia de fotones

+ La doxorubicina liposomal y pegilada, por lo general, no se puede prescribir a expensas de los fondos de salud legales en Alemania.

++ Indicación off-label

+++ TCM alogénico: dosis reducida adaptada, "Opción clínica" solo en el caso de un donante adecuado.

Tratamiento del síndrome de Sézary:

La fotoféresis extracorpórea, que está asociada con mínimos efectos secundarios, es una modalidad efectiva, también en combinación con interferón-alfa, PUVA, corticosteroides tópicos y bexaroteno. En etapas posteriores, también se puede utilizar la quimioterapia paliativa. En este contexto, siempre se debe tener en cuenta que no hay evidencia de efectos certeros en el tiempo de supervivencia y que estos métodos de tratamiento resultan en una mayor inmunosupresión y por lo tanto, esto genera un aumento en la incidencia de complicaciones infecciosas.

Los tratamientos de segunda línea incluyen bexaroteno (preferiblemente en combinación con PUVA y fotoféresis extracorpórea [FEC]), dosis bajas de metotrexato (preferiblemente en combinación con PUVA y FEC) o terapia con haz de electrones de piel total. En el síndrome de Sézary avanzado, se puede considerar la doxorubicina o la gemcitabina (con fines de citorreducción). El Alemtuzumab debe administrarse en dosis bajas, ya que el tratamiento con dosis altas se asocia con altas tasas de infección. El trasplante de células madre alogénicas puede estar indicado para pacientes seleccionados con expresión de CD30. Puede iniciarse el tratamiento con Brentuximab Vedotin.

El mogamulizumab actualmente se encuentra en ensayos de fase III, y sería otra opción terapéutica. Fuera de Europa, varios inhibidores de HDAC (vorinostat), romidepsina) han sido aprobados para el tratamiento del síndrome de Sézary.

La principal recomendación de tratamiento para la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas en remisión completa (inmediatamente después del primer régimen de quimioterapia) es el trasplante de médula ósea.

En el linfoma de células T tipo panculitis subcutánea sin evidencia de síndrome hemofagocítico (SHF), se recomienda la monoterapia con prednisona y de ser necesario, la combinación con ciclosporina o MTX.

Recomendaciones de tratamiento para el Síndrome de Sézary

Tabla 6.

Tratamiento de primera línea	Tratamiento de segunda línea
<ul style="list-style-type: none"> Fotoféresis, extracorpórea en posible combinación con/o PUVA, INF- α y/o Bexaroteno oral PUVA, en combinación con INF- α, Bexaroteno oral 	<ul style="list-style-type: none"> Clorambucilo/corticoesteroides (Régimen de Winkelmann) Bexaroteno Metotrexate a bajas dosis Baño de electrones cuerpo entero Alemtuzumab IV or SQ (anticuerpo anti-CD52) Doxorrubicina, fludarabina, cladribina, gemcitabina Trasplante alogénico de células madre Vedotin de Brentuximab**

** Indicación Off-label

Tabla 7.

Recomendaciones del tratamiento para desórdenes linfoproliferativos CD30+ de la piel

Extensión	Tratamiento de primera línea	Tratamiento de segunda línea
Lesiones solitarias o localizadas	<ul style="list-style-type: none"> Escisión y/o radioterapia (PCALCL) Observar (PL) 	
Lesiones multifocales, recurrencias con posible remisión espontánea	<ul style="list-style-type: none"> Observar (PL) Metotrexate a bajas dosis PUVA 	<ul style="list-style-type: none"> INF Bexaroteno Gemcitabina Vedotin de Brentuximab

Abbr.: PL: Papulosis linfomatoide, PCALCL: Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes.

PASO 4: Terapia de mantenimiento

En los linfomas avanzados, deben seguirse recomendaciones para el tratamiento no citotóxico, tal como se emiten en las guías actuales, (se sugiere guías alemanas actualizadas) una vez que se haya logrado la remisión completa o control de la enfermedad.

PASO 5 : Seguimiento

No hay datos suficientes de estudios clínicos con respecto al seguimiento de pacientes con linfoma cutáneo. El seguimiento se basará en el tipo de linfoma y el estadio de la enfermedad (**Tabla 8**).

Las recomendaciones de seguimiento para pacientes con linfoma cutáneo se refieren principalmente a pacientes con remisión completa (**RC**).

Los pacientes con enfermedad estable (**ES**) o remisión parcial (**RP**) requieren un tratamiento más o menos continuo.

No hay datos suficientes con respecto al seguimiento; por tanto se ha acordado centrarse en pacientes con **RC**.

Los objetivos del seguimiento en pacientes con linfoma cutáneo incluyen:

1. Detección de recurrencias y metástasis
2. Detección de linfomas secundarios
3. Detección de secuelas de tratamiento (ej: tumores relacionados con PUVA).

TABLA 8. Recomendaciones de seguimiento para la micosis fungoide y el síndrome de Sézary después de la remisión completa.

	IA-IB	IIA	IIB-IIIB	IV	Síndrome de Sézary
Historia clínica y examen físico					
1° y 2° años	Cada 6 meses	Cada 3 meses	individualizado	individualizado	individualizado
3° a 5° años	Cada 6 meses	Cada 6 meses	individualizado	individualizado	individualizado
Desde el 6° año en adelante	Anualmente	Anualmente	individualizado	individualizado	individualizado
Ultrasonido de Ganglios Linfáticos					
	-----	-----	individualizado	individualizado	individualizado
1°-2° años	-----	Cada 3 meses	individualizado	individualizado	individualizado
3°-5° años	-----	Cada 6 meses	individualizado	individualizado	Individualizado
Desde el 6° año en adelante	-----	Anualmente	individualizado	individualizado	Individualizado
Otros estudios de imagen (CT, posiblemente PET-CT)					
	-----	-----	individualizado	individualizado	individualizado
Laboratorios					
	Hemograma con diferencial,DHL*	Hemograma con diferencial,DHL*	Hemograma con diferencial,DHL*	Hemograma con diferencial,DHL*	Hemograma con diferencial,DHL* Sézary, citometría de flujo

*Células de Sézary y citometría de flujo en caso de B> 0.

En la etapa avanzada de micosis fungoide y síndrome de Sézary, la remisión completa es poco común; el seguimiento se realiza de forma individual.

Tabla 9.Recomendaciones en el seguimiento de la papulosis linfomatoide.

Historia clínica y Examen físico*

1°y 2° años Anualmente

3°- 5° años Anualmente

Del 6° año en adelante Anualmente

Ultrasonido de Ganglios Linfáticos

Otros estudios de imagen (CT, posiblemente PET-CT) -----

* Dado el curso típico de la enfermedad de la papulosis linfomatoide con remisión espontánea de todas las lesiones individuales y respuesta temporal a diversas formas de tratamiento, es virtualmente imposible lograr la remisión completa de manera permanente. Debido al aumento del riesgo de linfomas asociados en 20-50% de los pacientes en estudios retrospectivos (aproximadamente un 50% desarrolla micosis fungoide, más raramente linfoma anaplásico de células grandes cutáneo o sistémico y linfoma de Hodgkin), el seguimiento anual es razonable, y el objetivo es la detección precoz de lesiones compatibles con micosis fungoide (u otros tipos de linfoma). Además, se les debe preguntar a los pacientes sobre presencia de síntomas B.

PASO 6: Educación al paciente sobre la importancia de realizar autoexamen mediante la palpación periódica de ganglios.

Brindar instrucciones de realizar una autoinspección de la piel y una palpación periódica de los ganglios linfáticos.

En pacientes con tipos de linfoma poco frecuentes, el seguimiento se realiza de forma individual de acuerdo con los requisitos clínicos.

PASO 7: Apoyo integral.

Aspectos psico-oncológicos:

El objetivo principal es identificar en una etapa temprana la angustia a la que están expuestos los pacientes y sus familias e iniciar el tratamiento apropiado; además la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un procedimiento estándar en pacientes con neoplasias malignas avanzadas.

La CVRS abarca aspectos del funcionamiento físico, emocional, cognitivo, social, espiritual y conductual, así como del bienestar.

Se ha visto los grandes efectos que la enfermedad tiene sobre las dimensiones psicosociales y la calidad de vida en los pacientes mismos e impacto significativo en sus familias.

Los principales síntomas que los pacientes suelen presentar son fatiga, dolor, insomnio y prurito. Se ha informado un aumento de los niveles de ansiedad y depresión en pacientes tratados con interferón y corticosteroides en particular.

PASO 8: Tener claro el concepto de remisión total (RT) y remisión parcial (RP), esto para tener un panorama más claro sobre las expectativas del tratamiento.

Tabla 10. Criterios de respuesta en micosis fungoide (MF) / Síndrome de Sézary (SS) (Olsen 2011)

Respuesta en piel

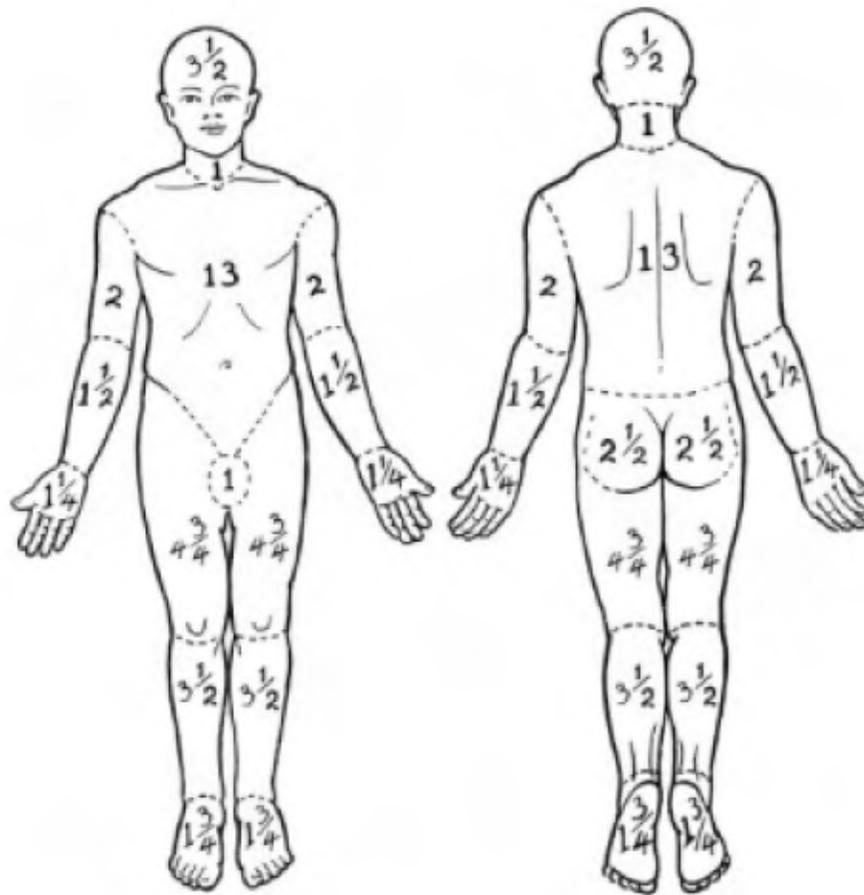
Respuesta	Definición
RC	Desaparición total de las lesiones ¹
RP	Descenso $\geq 50\%$ de las lesiones sin aparición de nuevas (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con solo afectación cutánea
EE	Incremento $< 25\%$ /descenso $< 50\%$ de las lesiones sin aparición de nuevas (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con solo afectación cutánea
Prog	Incremento $> 25\%$ o aparición de nuevas lesiones (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con solo afectación cutánea opérida de respuesta en RC/RP: si incremento del score es $>$ score nadir + 50% score basal
Rec	Aparición de alguna nueva lesión tras RC

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; Prog: progresión; Rec: recaída No se requiere confirmación histológica de RC en la biopsia de piel. Realizar en caso de sospecha de enfermedad residual (persistencia de eritema o cambios en la pigmentación). Si resultados histopatológicos son sugerentes de MF/SS, se considera RP

PASO 9: Valorar detalladamente y anotar en el expediente el porcentaje de superficie corporal afectado.

- Un 1% de Superficie corporal(SC) se define como igual a la "superficie palmar de la mano". Sin embargo, el área de la palma y los dedos juntos es en realidad un poco menor al 1% BSA (0.8%), y matemática y confiablemente, la palma al 0,5% de la SC, puede ser la medida más fácil y más confiable para usar al asignar el % de SC de lesiones de MF o SS.

- Otro método para determinar el % SC afectado es estimar el porcentaje de afectación cutánea en cada una de las 12 regiones del cuerpo (cada una con un porcentaje relativo asignado) [Fig1] y sumar los porcentajes regionales para obtener el % SC total afectado con MF / SS.²⁵



***Porcentaje de superficie corporal regional en el adulto**

PASO 10 : Tomar en consideración en la valoración del paciente previo al inicio de la fototerapia, algunos medicamentos que pueden causar fotosensibilidad, así como corroborar que al paciente se le haya realizado una valoración oftalmológica previa.

Medicamentos que generan fotosensibilidad :³⁷

➤ **Medicamentos para el acné :**

Tretinoína (Retin-A)

➤ **Drogas contra el cáncer**

Dacarbazina (domo-OTIC) Fluorouracilo (Fluoroplex y otros) Metotrexato (Mexate y otros) Procarbazina (Matulane)

Vinblastina (Velban)

➤ **Antidepresivos**

Amitriptilina (Elavil y otros) Amoxapina (Asendina)

Desipramina (Norpramin; Pertofrane) Doxepin (Adapin; Sinequan) Imipramina (Tofranil y otros)

Isocarboxazid (Marpian)

Maprotilina (Ludiornil)

Nortriptilina (Aventyl; Pamelor) Protriptylina (Vivactil)

Trimipramina (Surmontil)

➤ **Antihistamínicos**

Cyproheptadina (Periactin) Difenhidramina (Benadryl y otros)

Antimicrobianos

Demeclociclina (Declomycin, y otros)

Doxiciclina (Vibramycin y otros) Griseofulvina (Fulvicin-U / F; y otros) Metaciclina (Randomycin) Minociclina (Minocina)

Ácido Nalidíxico (Neggram y otros) oxitetraciclinas (Terramicina, y otros)

Sulfacitina (Renoquid) Sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar) Sulfametazina (Neotrizina y otros) Sulfametizol (Thiosulfil y otros) Sulfametoxazol (Gantanol y otros) Sulfametoxazol-trimetoprima (Bactrim, Septran)

Sulfasalazina (azulfidina y otros) sulfatiazol

Sulfisoxazol (Gantrisin y otros) Tetraciclinas (Acromicina, Minocina)

➤ **Medicamentos antiparasitarios**

Bithionol (Bitin) a

Pamoato de Pyvinium (Povan), Quinina

➤ **Medicamentos antipsicóticos**

Clorpromazina (Thorazina y otros) Chlorprothixina (Taractan) Flufenazina (Permitil; Profixin) Haloperidol (Haldol)

Perphenazina (Trilafon)

Piperacetazina (Quide) Proclorperazina (Compazine; otros)

Promethazina (Phenergen y otros) Thioridazina

Thiothixeno (Mellaril)

Trifluoperazina (Stelazina; y otros) Triflupromazina (Vesprin) Trimeprazina (Temaril)

➤ **Diuréticos**

Acetazolamina (Diamox)

Amilorida (Midamor) Bendroflumetiazida (Naturetin;
otros)

Benzitiazide (Exna y otros) Clorotiazida (Diuril y otros) Ciclotiazida (Anhydron)

Furosemida (Lasix) Hidroclorotiazida (HydroDIURIL;
otros)

Hidroflumetiazida (diucardina;
otros)

Methyclothiazida (Aquatensen; Enduron) Metolazona (Diulo; zaroxolyn) Politiazida (Renese)

Quinetazona (Hydromox) Trichlormetiazida (Metahydrin;
otros)

Tiazidas (Diuril; HidrodiURIL)

➤ **Hipoglicemiantes:**

Acetohexamida (Dymelor) Clorpropamida (Diabinese; Insulasa) Glipizida (Glucotrol)

Gliburida (DiaBeta; Micronasa) Tolazamida (Tolinasa)

Tolbutamida (orinasa y otros)

➤ **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:**

Ketoprofeno (orudis)

Naproxeno (Naprosyn)

Fenilbutazona (Butazolidina y otros) Piroxicam (Feldene)

Sulindaco (Clinoril)

Amiodarona (Cordarone)

Aceite de bergamota, aceites de cidra, lavanda, lima,

Naproxeno (Naprosyn)

Fenilbutazona (Butazolidina y otros) Piroxicam (Feldene)

Sulindaco (Clinoril)a

➤ **Otros**

Amiodarona (Cordarone)

Aceite de bergamota, aceites de cidra, lavanda, lima,

sándalo, cedro (utilizado en muchos perfumes y cosméticos, también exposición tópica a aceites de cáscara de cítricos), benzocaína

Captopril (Capoten) Carbamazepina (Tegretol)

Nota: Ningún protector solar puede garantizar la protección de una reacción fotosensible al usar cualquiera de estos medicamentos.

* a Las reacciones ocurren con frecuencia.

PASO 11: Administración de Fototerapia en caso de que el paciente sea candidato.⁶³

En el siguiente apartado se menciona los protocolos de UVB, UVB-NB, ya que según normas internacionales están indicados en estadíos tempranos , sin embargo en nuestro medio se prefiere PUVA, esto basado en diversos estudios que han mencionado mayor efectividad con el mismo, principalmente en lesiones tipo placa de mayor grosor.

FOTOTERAPIA ULTRAVIOLETA B⁶³**a) Instrucciones al paciente:**

1. Todos los pacientes designados para el protocolo de ultravioleta B (UVB) tendrán la introducción de rutina en la unidad de fototerapia.
2. Todos los pacientes designados para el protocolo UVB tendrán la introducción básica al equipo de fototerapia y los procedimientos de seguridad.
3. Se requiere reforzar la necesidad de protección ocular para todos los pacientes y cubrir el área genital en los hombres.
4. Los pacientes deben colocarse en el centro de la máquina con sus brazos en reposo.
5. Un temporizador de mano será usado por el técnico de fototerapia para cada sesión de tratamiento. El tiempo corresponderá al tiempo estimado de la duración de la sesión de tratamiento, y el temporizador se administrará a los pacientes para que lo acompañen durante la sesión de tratamiento o el técnico lo conservará durante el tratamiento. El tiempo corresponderá con la cantidad de tiempo calculada para su dosis de UVB para ese tratamiento. Sin embargo este paso depende del equipo con el que se cuente.
6. Indicar a los pacientes que salgan de la máquina cuando se hayan apagado las luces o dentro de los 10 segundos de la alarma del temporizador. Informar a los pacientes que las puertas de la máquina no están bloqueadas y demostrar su funcionamiento.
7. La lista de medicamentos actuales se colocará en el expediente del paciente y será revisado por el enfermero o técnico a cargo de administrar la fototerapia. Las preguntas relacionadas con los medicamentos actuales serán valoradas por el médico tratante de Fototerapia.
8. A todos los pacientes se les informará sobre las posibles complicaciones de la fototerapia UVB que incluyen específicamente
 - a. Reacciones similares a quemaduras solares
 - b. Quemadura corneal (si los ojos están desprotegidos)
 - c. Dermatitis fotoalérgica (incluida la reacción farmacológica)
 - d. Aparición de efélides
 - e. Envejecimiento de la piel

f. Riesgo aumentado de cáncer de piel

9. Informar a los pacientes que se debe evitar la exposición adicional al sol sin protección en los días que reciben UVB. Un filtro solar (FPS 15) debe usarse en cualquier área expuesta al sol por el resto de ese día.

10. Todos los pacientes recibirán el folleto explicativo para el paciente sobre la fototerapia.

Protocolo

1. Obtener el consentimiento informado firmado después de que el paciente haya recibido la educación básica de fototerapia sobre la fototerapia UVB.

2. El paciente debe estar desnudo por completo. Los pacientes varones deben usar un soporte deportivo a menos que el médico tratante indique o permita lo contrario.

3. Todos los pacientes deben usar protección ocular en forma de gafas UV cuando estén dentro de la máquina de fototerapia.

4. La irradiancia (mW / cm²) de la luz UVB dentro de la máquina debe registrarse una vez al mes utilizando el método estándar del fabricante. Anote esta irradiancia en la hoja de registro de fototerapia o guarde un libro de registro de irradiancia para el equipo utilizado en la atención del paciente.

5. Determine la dosis inicial de UVB (mJ / cm²) de acuerdo con el tipo de piel del paciente según la clasificación del médico. Ver el Apéndice para las definiciones de los tipos de piel.

6. El método manual para calcular el tiempo (segundos) para configurar el panel de control de UVB para administrar la dosis del punto número 5 es la siguiente ecuación: (La medición de la irradiancia puede obtenerse del diario de operaciones que se guarda semanalmente).

Tiempo (segundos) = Dosis (mJ / cm²) ÷ Irradiancia (mW / cm²)

7. La máquina de luz ultravioleta puede calcular la duración del tratamiento o la dosis total de UVB que debe administrarse siguiendo las instrucciones del fabricante en el manual de operaciones e ingresando la información correcta en el panel de control antes de la entrega del tratamiento.

8. Configure el tiempo (o la dosis) en el panel de control de la unidad de luz ultravioleta y en el temporizador de seguridad adicional guardado en la unidad de luz o por el técnico. En algunas unidades de fototerapia, la duración de la sesión depende de la dosis medida por un fotómetro interno, y el tiempo debe ser estimado por el técnico.

9. Verifique que la unidad de luz ultravioleta esté configurada con UVB.

10. Encienda el ventilador y pida al paciente que se coloque en el centro de la unidad de luz ultravioleta con los brazos en reposo. Verifique nuevamente que estén usando gafas UV como protección para los ojos.

11. Indique al paciente que salga de la máquina cuando se apagan las luces o si se sienten incómodos durante el tratamiento, ya sea por ardor o picazón en la piel. Informe al paciente que las puertas de la caja de luz no están bloqueadas.

12. Comience el tratamiento.

TRATAMIENTOS SUBSIGUIENTES

13. La frecuencia de los tratamientos con luz UVB para el diagnóstico de linfoma cutáneo de células T es de 3 veces por semana, a menos que un médico ordene lo contrario. Si se han solicitado menos de 2 veces por semana, las instrucciones especiales para el avance de la dosis de luz UVB deben acompañar la solicitud.

14. En visitas posteriores, se le preguntará al paciente sobre el enrojecimiento, el color rosa pálido y la sensibilidad de la piel la noche anterior, y esta información se incluirá en el registro de fototerapia.

15. Si la piel está roja, el enfermero encargado de fototerapia pedirá al médico tratante que vea al paciente, quien tomará la decisión de ajustar el tratamiento con UVB. Si la piel es de un color rosa claro, el fototerapeuta debe mantener la dosis igual a la dosis de tratamiento administrada previamente.

16. Aumente la dosis (mJ / cm²) de la luz UVB en la cantidad suministrada y añádala a la dosis anterior administrada al paciente si el tratamiento ha sido dentro de los 3 días posteriores al último recibido.

Tipo de piel	Aumento de la dosis de UVB (mJ / cm²)
Tipo I	5
Tipo II	5
Tipo III	10
Tipo IV	10
Tipo V	20
Tipo VI	20

17. Para tratamientos posteriores, si el tiempo transcurrido entre los tratamientos ha sido:

4-7 días	Mantenga la dosis igual.
1-2 semanas	Disminuya la dosis en un 50%.
2-3 semanas	Disminuya la dosis en un 75%.
3 o más semanas	Comenzar de nuevo.

18. Siga los pasos 6-12 anteriores

19. Ajustar la dosis y la frecuencia de la luz UVB por el médico de acuerdo con la respuesta a la terapia. La dosis de UVB para pacientes con linfoma cutáneo de células T no debe exceder las siguientes pautas para cada tipo de piel:

Tipo de piel	Dosis UVB (mJ / cm²)
Tipo I	50
Tipo II	50
Tipo III	100
Tipo IV	100
Tipo V	200
Tipo VI	200

FOTOTERAPIA ULTRAVIOLETA B DE BANDA ESTRECHA (NARROW BAND/ UVB-NB) SEGÚN TIPO DE PIEL
INSTRUCCIONES AL PACIENTE:

1. Todos los pacientes designados para el protocolo de luz ultravioleta B de banda estrecha (NBUVB) tendrán las instrucciones de rutina en la unidad de fototerapia.
2. Todos los pacientes designados para el protocolo NB-UVB tendrán la introducción básica al equipo de fototerapia y medidas de seguridad.
3. Reforzar la necesidad de protección ocular para todos los pacientes y cubrir el área genital en los hombres.
4. Los pacientes deben colocarse en el centro de la máquina con sus brazos en reposo.
5. Un temporizador de mano será establecido por el técnico de fototerapia para cada sesión de tratamiento. El tiempo corresponderá al tiempo estimado de la duración de la sesión de tratamiento, y el temporizador se administrará a los pacientes para que lo acompañen durante la sesión de tratamiento o el técnico lo conservará durante el tratamiento. El tiempo corresponderá con la cantidad de tiempo calculada para su dosis de UVB-NB para ese tratamiento.
6. Indique a los pacientes que salgan de la máquina cuando se hayan apagado las luces o dentro de los 10 segundos de la alarma del temporizador de seguridad (portátil). Informe a los pacientes que las puertas de la máquina no están bloqueadas y demuestre su funcionamiento.
7. La lista de medicamentos actuales se colocará en el expediente del paciente y será revisada por el fototerapeuta. Las preguntas relacionadas con los medicamentos actuales serán valoradas por el médico tratante.
8. A todos los pacientes se les informará sobre las posibles complicaciones de la fototerapia de UVB-NB, específicamente:
 - a. Reacciones similares a quemaduras solares
 - b. Quemadura corneal (si los ojos están desprotegidos)
 - c. Dermatitis fotoalérgica (incluida la reacción farmacológica)
 - d. Aparición de efélides

- e. Envejecimiento de la piel
- f. Riesgo aumentado de cáncer de piel

9. A los pacientes se les informará que debe evitarse la exposición adicional al sol sin protección en los días que reciben UVB-NB. Un Filtro solar (FPS 15) debe usarse en cualquier área expuesta al sol por el resto de ese día.

10. Todos los pacientes recibirán un folleto explicativo sobre fototerapia UVB.

Protocolo

1. Obtenga el consentimiento informado firmado después de que el paciente haya recibido la educación básica de fototerapia con respecto a la fototerapia UVB-NB.

2. El paciente debe desnudarse y exponer las áreas de LCCT a tratar. Los pacientes varones deben usar un soporte deportivo a menos que el médico tratante indique o permita lo contrario.

3. Todos los pacientes deben usar protección ocular en forma de gafas UV cuando estén dentro de la unidad de fototerapia.

4. La irradiancia (mW / cm^2) de la luz UVB-NB dentro de la unidad debe registrarse una vez a la semana utilizando el método estándar del fabricante de la unidad de fototerapia. Registre esta irradiación en la hoja de registro de fototerapia o mantenga un diario de registro de irradiancia para el equipo utilizado en el cuidado del paciente.

5. Determine la dosis inicial de UVB-NB (mJ / cm^2) de acuerdo con el tipo de piel del paciente según la clasificación del médico. Ver el Apéndice para las definiciones de los tipos de piel.

Tipo de piel	Dosis NBUVB (mJ / cm^2)
Tipo I	200
Tipo II	400
Tipo III	500
Tipo IV	500
Tipo V	600
Tipo VI	600

6. El método manual que calcula el tiempo (segundos) para configurar el panel de control UVB-NB para entregar la dosis del punto número cinco es la siguiente ecuación: (La medición de la irradiancia puede obtenerse del diario de operaciones que se guarda semanalmente).

$$\text{Tiempo (segundos)} = \text{Dosis (mJ / cm}^2\text{)} \div \text{Irradiancia (mW / cm}^2\text{)}$$

7. La duración de un tratamiento o la dosis total de UVB-NB que debe brindarse, a menudo puede calcularse mediante la máquina de luz ultravioleta, siguiendo las instrucciones del fabricante en el manual de operaciones e ingresando la información correcta en el panel de control antes de la entrega del tratamiento.

8. Configure el tiempo (o la dosis) en el panel de control de la unidad de luz ultravioleta y en el temporizador de seguridad adicional guardado en la unidad de luz o por el técnico. En algunas unidades de fototerapia, la duración de la sesión depende de la dosis medida por un fotómetro interno, y el tiempo debe ser estimado por el técnico.

9. Verifique que la unidad de luz ultravioleta esté configurada en UVB-NB.

10. Encienda el ventilador y pida al paciente que se coloque en el centro de la máquina de luz ultravioleta con los brazos en reposo. Verifique nuevamente que estén usando gafas UV como protección para los ojos.

11. Indique al paciente que salga de la máquina de luz ultravioleta cuando se apagan las luces o si se siente incómodo durante el tratamiento, ya sea por ardor o picazón en la piel. Infórmeles que las puertas de la máquina de luz no están bloqueadas.

12. Comience el tratamiento.

TRATAMIENTOS SUBSIGUIENTES

13. La frecuencia de los tratamientos con luz UVB-NB para pacientes con LCCT es 3 veces por semana, a menos que un médico indique lo contrario. Si un médico ha pedido menos de 2 veces por semana, las instrucciones especiales para el adelanto de la dosis de luz UVB-NB deben acompañar la solicitud.

14. En visitas posteriores, se le preguntará al paciente sobre el enrojecimiento, el color rosa pálido y la sensibilidad de la piel la noche anterior, y esta información se incluirá en el registro de fototerapia.

15. Si la piel está roja, el técnico de fototerapia pedirá que el médico tratante vea al paciente, quien tomará la decisión de ajustar el tratamiento con UVB-NB. Si la piel es de un color rosa claro, el fototerapeuta debe mantener la dosis igual a la dosis de tratamiento administrada anteriormente.

16. Aumente la dosis (mJ / cm²) de la luz UVB-NB en la cantidad suministrada y añádala a la dosis anteriormente administrada al paciente si el tratamiento ha sido dentro de los 3 días posteriores al último recibido :

Tratamientos posteriores: aumentar en 100 mJ / cm²

17. No exceda los 1500 mJ / cm² para los tipos de piel I-III, y no exceda los 3000 mJ / cm² para los tipos de piel IV-VI a menos que el médico indique lo contrario.

18. Para tratamientos posteriores, si el tiempo transcurrido entre los tratamientos ha sido:

4-7 días	Mantenga la dosis igual.
1-2 semanas	Disminuya la dosis en un 25%.
2-3 semanas	Disminuya la dosis en un 50%.
3 o más semanas	Comenzar de nuevo.

19. Siga los pasos 6-12 antes mencionados.

TRATAMIENTO CON PSORALENOS SISTÉMICOS + LUZ ULTRAVIOLETA A⁶³**INSTRUCCIONES AL PACIENTE**

1. Todos los pacientes designados para el protocolo de psoraleno más ultravioleta A (PUVA) recibirán las instrucciones de rutina en la unidad de fototerapia.
2. Todos los pacientes seleccionados para el protocolo PUVA tendrán la introducción básica al equipo de fototerapia y medidas de seguridad.
3. Se requiere reforzar la necesidad de protección ocular para todos los pacientes y cubrir el área genital en los hombres.
4. Los pacientes que reciben PUVA sistémico recibirán instrucciones de tomar tabletas de Oxsoralen Ultra® en la dosis prescrita por su médico 1 hora antes de la hora estimada de llegada a la unidad de fototerapia. El tratamiento se administrará entre 1 hora y 15 minutos y 1 hora y 45 minutos después de la ingestión del medicamento.
5. Todos los pacientes que ingieren Oxsoralen Ultra deben usar gafas protectoras contra los rayos UV cuando estén afuera, en un automóvil o cerca de una ventana desde el momento en que toman el medicamento y durante las siguientes 18-24 horas durante el día.
6. Los pacientes deben colocarse en el centro de la máquina de fototerapia con los brazos en reposo.
7. El técnico de fototerapia establecerá un temporizador de mano para cada sesión de tratamiento. El tiempo corresponderá al tiempo estimado de la duración de la sesión de tratamiento, y el temporizador se administrará a los pacientes para que lo acompañen durante la sesión de tratamiento o el técnico lo conservará durante el mismo. El tiempo corresponderá con la cantidad de tiempo calculada para su dosis de UVA para ese tratamiento. Este paso depende del tipo de equipo utilizado.
8. Indique a los pacientes que salgan de la máquina cuando se hayan apagado las luces o dentro de los 10 segundos de la alarma del temporizador de seguridad (de mano). Informe a los pacientes que las puertas de la máquina de fototerapia no están bloqueadas y demuestre su funcionamiento.

9. La lista de medicamentos actuales se colocará en el expediente del paciente y será revisada por el fototerapeuta. Las preguntas relacionadas con los medicamentos actuales serán valoradas por el médico tratante.

10. Se les informará a todos los pacientes sobre las posibles complicaciones de la fototerapia PUVA que incluyen específicamente:

- a. Reacciones similares a quemaduras solares
- b. Quemadura corneal (si los ojos están desprotegidos)
- c. Formación de cataratas (si los ojos están desprotegidos)
- d. Dermatitis fotoalérgica (incluidas reacciones farmacológicas)

☐

TRATAMIENTO CON PSORALENOS SISTÉMICOS + LUZ ULTRAVIOLETA ⁶³**Protocolo**

1. El diagnóstico de linfoma cutáneo de células T o micosis fungoide debe estar documentado en el expediente al momento de la derivación a la unidad de fototerapia.
2. Obtenga el consentimiento informado firmado después de que el paciente haya recibido la educación básica con respecto a la fototerapia con PUVA.
3. OxSORALEN Ultra (8-methoxypsoralen) debe ser ingerido por el paciente por lo menos 1 hora antes de la llegada a la unidad de fototerapia. Los tratamientos se pueden administrar en cualquier momento entre 1 hora y 15 minutos y 1 hora y 45 minutos después de la ingestión.
4. La dosificación de las tabletas de OxSORALEN Ultra depende de las órdenes del médico tratante y variará de paciente a paciente. La dosificación estándar es 0.5-0.6 mg / kg.
5. Preguntar al paciente a qué hora ingerieron su medicamento y cuántas píldoras ingerieron.
6. El paciente debe desnudarse para que todas las áreas afectadas que van a ser tratadas estén expuestas a la luz ultravioleta. Los pacientes varones deben usar un soporte deportivo a menos que el médico tratante lo indique o permita de otro modo.
7. Todos los pacientes deben usar protección ocular en forma de gafas UV cuando estén dentro de la unidad de fototerapia. La única excepción a esta regla será por órdenes médicas.
8. La irradiancia (mW / cm²) de la luz UVA dentro de la unidad debe registrarse una vez al mes utilizando el método estándar del fabricante. Registre esta irradiancia en la hoja de registro de fototerapia o guarde un libro de registro de irradiancia para el equipo utilizado en la atención del paciente.
9. Determine la dosis inicial de PUVA (J / cm²) de acuerdo con el tipo de piel del paciente según la clasificación del médico. Ver el Apéndice para las definiciones de los tipos de piel.

Tipo de piel	Dosis inicial de UVA (J / cm²)
Tipo I	1
Tipo II	1
Tipo III	1
Tipo IV	2
Tipo V	2
Tipo VI	2

10. El método manual para calcular el tiempo (segundos) para configurar el panel de control UVA para entregar la dosis de acuerdo al punto número nueve, es la siguiente ecuación: (La medición de la irradiancia se puede obtener del diario del registro que se guarda semanalmente).

$$\text{Tiempo (segundos)} = \text{Dosis (mJ / cm}^2\text{)} \div \text{Irradiancia (mW / cm}^2\text{)}$$

11. La duración de un tratamiento o la dosis total de UVA que debe administrarse a menudo puede calcularse mediante la máquina de Luz ultravioleta siguiendo las instrucciones del fabricante en el manual de operaciones e ingresando la información correcta en el panel de control antes de la administración del tratamiento con UVA.
12. Configure el tiempo (o dosis) en el panel de control de la máquina de luz ultravioleta y en el temporizador de seguridad adicional guardado en la unidad de luz o por el técnico. En algunas unidades de fototerapia, la duración de la sesión depende de la dosis medida por un fotómetro interno, y el tiempo debe ser estimado por el técnico.
13. Verifique que la unidad de luz ultravioleta esté en UVA.
14. Encienda el ventilador y haga que el paciente se coloque en el centro de la máquina de luz ultravioleta con los brazos en reposo. Verifique nuevamente que estén usando gafas UV como protección para los ojos.
15. Indique al paciente que salga de la caja de luz ultravioleta cuando se apagan las luces o si se siente incómodo durante el tratamiento, ya sea por ardor o picazón en la piel. Informe al paciente que las puertas de la máquina de fototerapia no están bloqueadas.
16. Comience el tratamiento.

17. Algunos pacientes pueden recibir terapia de luz ultravioleta localizada en las piernas o el tronco según lo ordenado por el médico.

TRATAMIENTOS SUBSIGUIENTES

18. La frecuencia de los tratamientos PUVA para el diagnóstico de linfoma cutáneo de células T es de 2-3 veces a la semana a menos que un médico indique lo contrario. Si se ha ordenado menos de 2 veces por semana, las instrucciones especiales para el adelanto de la dosis de luz UVA deben acompañar la solicitud.

19. En visitas posteriores, se le preguntará al paciente sobre el enrojecimiento, el color rosa pálido y la sensibilidad de la piel la noche anterior, y esta información se incluirá en el expediente de fototerapia. También se le preguntará al paciente a qué hora tomó las tabletas de Oxsoralen Ultra.

20. Si la piel está enrojecida, el fototerapeuta le pedirá al médico que atienda al paciente que tome la decisión de ajustar el tratamiento para ese día. Si la piel es de un color rosa claro, el fototerapeuta debe mantener la dosis igual a la dosis de tratamiento administrada anteriormente.

21. Aumente la dosis (J / cm²) de la luz UVA en 1.0 J / cm² cada tratamiento hasta una dosis de 8 J / cm² para los tipos de piel I-III, y 12 J / cm² para los tipos de piel IV-VI, luego mantenga esa dosis, a menos que lo contraindique el médico.

TRATAMIENTO CON PSORALENO SISTÉMICO + LUZ ULTRAVIOLETA A.

22. Para tratamientos posteriores, si el tiempo transcurrido entre los tratamientos ha sido:

1 semana	Mantenga la dosis igual.
2 semanas	Disminuya la dosis en un 25%.
3 semanas	Disminuya la dosis en un 50%.
4 semanas	Comenzar de nuevo.

23. Aumentos adicionales en la dosis de luz UVA serán por la dirección del médico.

24. Siga los pasos 3-16 mencionados anteriormente.

25. Se debe realizar al paciente un examen oftalmológico antes y cada 6 meses durante el tratamiento.

26. El monitoreo de los exámenes de laboratorio puede realizarse al inicio del estudio y cada 6 meses según sea necesario.

➤ **CONTRAINDICACIONES PARA USO DE PSORALENOS**

Los psoralenos están contraindicados en pacientes que padecen enfermedades que pueden empeorar con la exposición al sol. Por ejemplo, pacientes con lupus eritematoso sistémico, porfiria cutánea tarda, protoporfiria eritropoyética, xeroderma pigmentoso, albinismo o erupción polimorfa lumínica. Además, hay que tener en cuenta que los psoralenos de uso habitual tienen metabolismo hepático, por lo que aquellos pacientes con enfermedades hepáticas deben tener especial cuidado. También está contraindicado en pacientes con antecedente de melanoma o cáncer cutáneo no melanoma y aunque se desconoce su excreción en la leche materna, se recomienda evitar el uso del fármaco durante la lactancia, esclerodermia, esclerosis sistémica, eccema, liquen plano, melanoma, micosis fungoide, prurito, vitíligo. En caso de contraindicación para uso de psoralenos orales, una opción es utilizar balneopuva. Se muestra a continuación algunas recomendaciones de la terapia⁶³.

PSORALENOS TÓPICOS + LUZ ULTRAVIOLETA A⁶³

Hay dos sistemas de administración principales para PUVA tópico. La molécula de psoraleno puede diluirse en una solución acuosa o en una base de loción para su aplicación en sitios específicos del cuerpo. 8-MoP, la molécula más comúnmente utilizada, es menos fotosensibilizante que trimethylpsoraleno(8-MoP). También se puede utilizar para baño PUVA. Esto ha tenido excelentes resultados durante décadas.

INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE CON BALNEOPUVA

1. Todos los pacientes designados para baño PUVA tendrán la introducción de rutina en la unidad de fototerapia.
2. Todos los pacientes designados para baño PUVA tendrán la introducción básica al equipo de fototerapia y medidas de seguridad.
3. Se requiere reforzar la necesidad de protección ocular para todos los pacientes y cubrir el área genital en los hombres si se va a administrar PUVA corporal total.
4. Los pacientes que reciben el baño PUVA recibirán instrucciones para remojar las áreas a tratar durante 15 minutos inmediatamente antes de la administración de la luz UVA.
5. Todos los pacientes que reciben baño PUVA deben usar gafas protectoras de bloqueo UV al recibir la luz UVA, viajar en un automóvil o al estar al lado de una ventana desde el momento en que completan el remojo y durante las siguientes 1 a 2 horas durante el día.
6. Un temporizador portátil, establecido por el técnico de fototerapia, se le dará al paciente para que lo lleve consigo durante cada sesión de fototerapia. El tiempo corresponderá con la cantidad de tiempo calculada para su dosis de UVA para ese tratamiento.
7. Indique a los pacientes que completen la sesión de tratamiento cuando las luces se hayan apagado o dentro de los 10 segundos de la alarma del temporizador de seguridad (portátil).
8. La lista de medicamentos actuales se colocará en la tabla del paciente y será revisada por el fototerapeuta. Las preguntas relacionadas con los medicamentos actuales serán valoradas por el médico tratante.

9. Se informará a todos los pacientes sobre las posibles complicaciones de la fototerapia PUVA en el baño, que incluye específicamente

- a. Reacciones similares a las quemaduras solares
- b. Quemadura corneal (si los ojos están desprotegidos)
- c. Formación de cataratas (si los ojos están desprotegidos)
- d. Dermatitis fotoalérgica (incluida la reacción farmacológica)
- e. Aparición de efélides
- F. Envejecimiento de la piel
- g. Aumento del riesgo de cáncer de piel, incluido melanoma

10. Informar a los pacientes que se debe evitar tomar el sol adicional los días que reciben PUVA. El bloqueador solar (UVA / B) debe usarse en cualquier área expuesta al sol por el resto de ese día.

11. Todos los pacientes recibirán un folleto explicativo sobre baño PUVA.

Protocolo

1. Obtenga el consentimiento informado firmado después de que el paciente haya recibido la educación básica sobre la fototerapia con PUVA.

2. Diluir 1 mL de la loción 8-MoP (solución estándar de 10 mg / mL) en 2 L de agua tibia en un recipiente o diluir 10 mL de trioxsalen 0,1 mg / mL (trimetilpsoraleno en alcohol etílico al 95%) en 2 L de agua tibia agua que debe ser agitada durante el remojo.

3. Remoje las zonas a tratar del paciente por 15 minutos. Establezca un temporizador de mano para guardar con el paciente durante el procedimiento de remojo. Seque la piel tocando la superficie con una toalla seca.

4. La irradiancia (mW / cm^2) de la unidad de luz UV debe registrarse una vez al mes utilizando el método estándar del fabricante. Registre esta irradiancia en el expediente de fototerapia o mantenga un diario de registro de irradiación para el equipo utilizado en la atención del paciente.

5. El método manual para calcular el tiempo (segundos) para configurar el panel de control UV para administrar la dosis del punto número diez, es la siguiente ecuación: (La medición de la irradiancia puede obtenerse del diario de operaciones mantenido semanalmente).

Tiempo (segundos) = Dosis (mJ / cm²) ÷ Irradiancia (mW / cm²)

6. La máquina de luz ultravioleta puede calcular la duración del tratamiento o la dosis total de luz ultravioleta que debe administrarse, siguiendo las instrucciones del fabricante en el manual de operaciones e ingresando la información correcta en el panel de control antes de la administración de la luz ultravioleta.

7. Configure el tiempo (o dosis) en el panel de control de la unidad de luz UV y en el temporizador de seguridad adicional guardado en la unidad de luz o por el técnico. En algunas unidades de fototerapia, la duración de la sesión depende de la dosis medida por un fotómetro interno, y el tiempo debe ser estimado por el técnico.

8. Verifique que la unidad de luz UV esté en UVA.

9. Haga que el paciente se ponga gafas protectoras durante la sesión de tratamiento de fototerapia y durante 1 hora después del tratamiento.

10. Comience el tratamiento a 0.5 J / cm² UVA para todos los tipos de piel.

11. Después de administrar el tratamiento con UVA, el paciente debe lavarse bien las zonas tratadas para eliminar cualquier residuo de medicamento en la superficie de la piel. Se proporciona protección solar (UVA / B) para que el paciente la aplique como medida de precaución para evitar la exposición adicional a los rayos UVA ese día.

12. Indique al paciente que evite la luz solar excesiva durante el resto del día. Una quemadura puede no aparecer hasta 48 horas después del tratamiento. Los tratamientos generalmente no se administran en 2 días consecutivos. Esto permite que la enfermera observe con precisión el eritema.

TRATAMIENTOS SUBSIGUIENTES

13. Incremente en 0.5 J / cm² cada tratamiento según lo tolera. Consulte al médico tratante si ha ocurrido una quemadura.

14. No exceda una dosis de 2.5 J / cm² para un tratamiento, a menos que así lo indique el médico.

15. La frecuencia de los tratamientos PUVA en baño es de 2 a 3 veces por semana a menos que un médico indique lo contrario. Si se han ordenado más de 3 veces por semana, las instrucciones especiales sobre el avance de la dosis de luz UVA deben acompañar la solicitud.

16. Si la piel está enrojecida o es dolorosa, el fototerapeuta le pedirá al médico que atienda al paciente que tome la decisión de ajustar el tratamiento para ese día. Si la piel es de un color rosa claro, el fototerapeuta debe mantener la dosis igual a la dosis de tratamiento administrada anteriormente.

17. Si los tratamientos posteriores ocurren a intervalos mayores a 3 días, se usarán las siguientes pautas:

3-7 días	Mantenga la dosis igual.
1-2 semanas	Disminuya la dosis en un 50%.
3 semanas	Comenzar de nuevo

18. Siga los pasos 2 a 12 mencionados anteriormente.

PASO 13: Valoración de respuesta clínica al tratamiento⁶⁴

CRITERIOS DE RESPUESTA EN MICOSIS FUNGOIDE (MF) / SÍNDROME SÉZARY (SS) (OLSEN 2011)

Respuesta en piel

Respuesta	Definición
RC	Desaparición total de las lesiones ¹
RP	Descenso $\geq 50\%$ de las lesiones sin aparición de nuevas (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con solo afectación cutánea
EE	Incremento $< 25\%$ /descenso $< 50\%$ de las lesiones sin aparición de nuevas (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con sólo afectación cutánea
Progr	Incremento $> 25\%$ o aparición de nuevas lesiones (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con sólo afectación cutánea pérdida de respuesta en RC/RP: si incremento del score es $>$ score nadir + 50% score basal
Rec	Aparición de alguna nueva lesión tras RC

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; Progr: progresión; Rec: recaída(1) No se requiere confirmación histológica de RC en biopsia de piel. Realizar en caso de sospecha de enfermedad residual (persistencia de eritema o cambios en la pigmentación). Si resultados histopatológicos sugerentes de MF/SS, se considerar RP

PASO 11: Cuidados paliativos es caso de estadíos avanzados.

Los cuidados paliativos abarcan la atención holística de los pacientes en estadíos avanzados y centran su atención en el control de los síntomas y el apoyo en el contexto de una enfermedad incurable progresiva que limita la vida.

Según la OMS, los cuidados paliativos son un enfoque orientado a los problemas para los pacientes afectados por una enfermedad potencialmente mortal y sus familiares. La necesidad de brindar atención activa a los problemas físicos, mentales, sociales y espirituales se orienta a las necesidades del paciente. En consecuencia, el tratamiento paliativo puede mejorar la calidad de vida.

10. ANEXO 2

Formulario de recolección de datos

1. Edad de Presentación de la enfermedad _____

2. Género

- a. Masculino
- b. Femenina

3. Fototipo cutáneo:

- a. Fitzpatrick 1
- b. Fitzpatrick 2
- c. Fitzpatrick 3
- d. Fitzpatrick 4
- e. Fitzpatrick 5
- f. Fitzpatrick 6

4. Enfermedad preexistente o coexistente:

- a. Dermatitis atópica
- b. Parapsoriasis en placa grande
- c. Pitiriasis liquenoide crónica
- d. Hipertensión Arterial en tratamiento con Hidroclorotiazida

5. Presentación cutánea:

- a. Mácula
- b. Placa
- c. Tumor
- d. Hipocromiante
- e. Eritrodermia

6. Estadío:

- a. T IA
- b. T IB

(Máculas localizadas ,pápulas y /o placas que afectan a <10% superficie cutánea),T1a (solo máculas) y T1b(placas y máculas).

7. Tipo Histológico _____

8. Tipo de fototerapia utilizada :

a.PUVA

b.UVA1

9. Número de sesiones _____

10. Dosis total acumulada al momento de remisión:_____

11. Tratamiento coadyuvante _____

12. Tiempo promedio para instauración de primera recaída_____