

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“RIESGO FOTOCARCINOGENICO DE LA FOTOTERIA UVB DE BANDA
ESTRECHA”**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado de Dermatología para optar al grado y título de Doctorado Académico en
Dermatología

DR. JUAN DAVID MUÑOZ BARRANTES

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

DEDICATORIA

A Dios por darme la vida y el amor para lograrlo,

A mi madre, por ser un ejemplo de cambio y por sus valores sembrados desde niño,

A Angie mi esposa, por su amor, su paciencia, por ser mi apoyo y mi compañera de viaje en esta aventura que la hemos concluido juntos,

A Saúl, por darme un motivo más cada día para ser mejor persona y el mejor padre,

A mi hermana Mayra, siempre por sus consejos, meditaciones y por creer en mi desde el inicio de mi carrera como médico,

En especial a mi Padre, que hoy me cuidas desde el cielo, esto es para ti con orgullo.

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores de posgrado, que me acompañaron en mi formación de los cuales me llevo sus enseñanzas y el buen trato a los pacientes, de todos aprendí el bello arte de ser médico Dermatólogo,

A mi maestro por excelencia el Dr. Orlando Jaramillo, por enseñarme algo más que sus clases de Dermatología, por darnos su tiempo, sus conocimientos, su entrega y en especial por sus consejos de cómo tratar en el futuro a mis pacientes,

A la Dra. Sonia Koon, por sus consejos de vida y familia,

A todas aquellas personas que creyeron en mi y que de una u otra manera, hicieron que todo esto se haga posible.

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

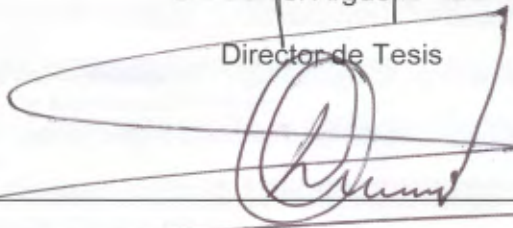
Dr. Álvaro Morales Ramírez

Decano del Sistema de Estudios de Posgrado



Dr. Daniel Argüello Ruíz

Director de Tesis



Dr. Álvaro Chan Navarrete

Asesor de Tesis



Dr. Jorge Alex Abarca Durán

Director Programa de Posgrado en Dermatología



Dr. Juan David Muñoz Barrantes

Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
TABLA DE CONTENIDOS	v
LISTA DE TABLAS	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	viii
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	
1.1. Introducción	2
CAPITULO II: MARCO TEORICO	
2.1. Antecedentes históricos	4
2.2. Radiación solar y luz ultravioleta	9
2.3. Radiación Ultravioleta y la piel	11
2.4. Mecanismos de fotocarcinogénesis en la piel	14
2.5. Radiación Ultravioleta e Inmunosupresión	20
2.5.1. Células de Langerhans	20
2.5.2. Monocitos	22
2.5.3. Mastocitos	22
2.5.4. Células Natural killer	22
2.5.5. Queratinocitos	23
2.5.6. Sistema Inmune Adaptativo	23
2.5.6.1. Células T de Memoria Dérmicas	23
2.5.6.2. Células T reguladoras y Células T efectoras	25
2.5.6.3. Células B	25
2.6. Definición de Fototerapia	26
2.6.1. Clasificación de Fototerapia	27
2.6.2. Indicaciones de Fototerapia	27
2.6.2.1. Terapia UVA	27
2.6.2.2. Terapia UVA más Psoraleno	28
2.6.2.3. Terapia UVB	30
2.6.3. Contraindicaciones de la Fototerapia	31
2.6.4. Efectos Adversos de la Fototerapia	32
2.7. Mecanismos de Acción de la Fototerapia UVB	33
2.8. Fototerapia y Cáncer de Piel	35
CAPITULO III: CONCLUSIONES	
3.1. Conclusiones	53
CAPITULO IV: RECOMENDACIONES	
4.1. Recomendaciones	58
CAPITULO V: BIBLIOGRAFIA	
5.1. Referencias Bibliográficas	61

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Indicaciones de Terapia PUVA	30
TABLA 2. Indicaciones de Terapia UVB-BE	31
TABLA 3. Contraindicaciones para el uso de Fototerapia	32

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Tratamiento de Lupus Vulgar en el Instituto Finsen en Copenhagen	7
FIGURA 2. Espectro Electromagnético de la luz UV	9
FIGURA 3. Luz UV y piel	12
FIGURA 4. La mutagénesis inducida por luz UV como mecanismos de Fotocarcinogénesis	15
FIGURA 5. Radiación ultravioleta y sistema inmune innato	21
FIGURA 6. Radiación ultravioleta y Sistema inmune adaptativo	24

LLISTA DE ABREVIATURAS

5- MOP	5- Metoxipsoraleno
8-MOP	8- Metoxipsoraleno
ADN	Ácido desoxiribunucleíco
ARN	Ácido Ribonucleíco
CBC	Carcinoma de Células Basales Cutáneo
CDPNM / CPNM	Cáncer de piel no melanoma
CEC	Carcinoma Espinocelular Cutáneo
FNT	Factor de Necrosis Tumoral
MED	Dosis mínima Eritematosa
MM	Melanoma Maligno
NK	Natural Killer
PUVA	Psoraleno más Ultravioleta A
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
RUV	Radiación Ultravioleta
UV	Ultravioleta

UVA	Ultravioleta tipo A
UVB	Ultravioleta tipo B
UVB-BA	Ultravioleta de tipo B de Banda Ancha
UVB-BE	Ultravioleta tipo de B de Banda Estrecha
UVC	Ultravioleta tipo C

CAPITULO I:

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La fototerapia es una forma de tratamiento en Dermatología que se basa en el uso de luz ultravioleta con la finalidad de tratar enfermedades de tipo inflamatorio.

La RUV es conocida por producir Cáncer de piel, por lo que el utilizar estas terapias conlleva a un temor tanto en los médicos como en los pacientes sobre el riesgo de incrementar la incidencia de neoplasias de piel.

Existen diferentes modalidades de tratamiento, dentro de las cuales la más utilizada generalmente es el tipo UVB-BE, debido a su seguridad y comodidad al aplicarla.

A pesar de que es una terapia relativamente segura, no existe un consenso en la literatura médica que permita constatar su seguridad. El riesgo de PUVA terapia si esta bien establecido por las investigaciones científicas tanto en animales como en humanos. Al contrario, la UVB-BE, sólo ha demostrado incremento de CPNM en animales pero no en humanos.

Los resultados en las diferentes investigaciones no han logrado definir esta aseveración en humanos, por lo que conviene revisar las diferentes conclusiones de la literatura médica con respecto a este tema, con el fin de obtener un consenso de estas.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La fototerapia ha sido utilizada desde la antigüedad en el tratamiento de varias enfermedades de la piel, así como otro tipo de padecimientos de tipo locomotor. La creencia de las propiedades sanadoras de la luz solar iba de la mano a la adoración al Sol, en la práctica médica de culturas tan antiguas como lo eran los egipcios, chinos e hindúes.^(1,2) Los hindúes y los egipcios por ejemplo trataban sus pacientes portadores de “leucodermia” con la ingesta de hierbas y la posterior exposición al sol.^(2,3) Probablemente uno de los primeros reportes del uso de la luz solar con fines médicos (helioterapia) aplicada a problemas de la piel, existe aproximadamente 1400 años a.C..⁽³⁾ Sin embargo para esa época no se tenía la noción de la existencia de la luz ultravioleta hasta el año 1801 en donde se descubre su presencia en el espectro de luz.⁽³⁾ Este descubrimiento lo realiza un físico alemán, Johann Wilhelm Ritter, basado en sus observaciones de la existencia de rayos invisibles más allá del espectro de luz visible hacia el extremo de la franja violeta que tenían la capacidad de oscurecer un papel humedecido de cloruro de plata, más rápidamente que la propia luz violeta, llamándolos “rayos oxidantes”, posteriormente se les llama Rayos Ultravioleta.⁽⁴⁾ Posteriormente se descubre el efecto de la luz ultravioleta de longitud de onda corta sobre las bacterias que se utilizándose en la esterilización.⁽⁴⁾

En la segunda mitad del siglo XIX, más científicos se ven interesados en el uso de la helioterapia para problemas de piel, existiendo la apertura de centros médicos (balnearios) para dicho uso.^(1,3) Además se descubre los efectos bactericidas de la luz solar sobre el Bacillus anthracis en 1877 por Downes y Blunt; en 1890 Palm demuestra que la exposición de la luz solar podría jugar un rol terapéutico en las riquetsias así como otras investigaciones realizadas.^(2,3,4) A pesar de que se desconoce qué tipo de luz Ultravioleta (UV) se utilizó en estas investigaciones, es probable que el efecto fue dado por luz UV tipo C (UVC).⁽⁴⁾

Es a finales de este siglo, en donde se evidencia la presencia de los rayos ultravioleta dentro de la radiación solar y su protagonismo en el efecto terapéutico. Los diferentes aportes científicos y la experiencia adquirida con el uso de la helioterapia da paso al uso de radiación solar filtrada y equipos de luz artificial, siendo el inicio de la fototerapia moderna.^(1,3) Se inicia la creación de varios tipos de lámparas con filtros que evitan el paso de bandas de luz no deseadas, dentro de las que se describe las que emiten sólo el paso de Luz UV tipo B (UVB) llamadas TL01 y luz UV tipo A (UVA) también conocida como luz negra o lámparas UV cercanas o lámparas Philips TL12.⁽⁴⁾

En la literatura se encuentra una incongruencia de quien realiza el primer equipo

rudimentario para efectuar fototerapia, no obstante la descripción del primer equipo de radiación UV en el tratamiento de enfermedades de la piel, se da en el año 1894 por Lahmann en Alemania, como tratamiento de Lupus Vulgaris.⁽³⁾ Niels Ryberg Finsen (Dinamarca), en 1893 cuando al conocer el efecto terapéutico bactericida de la luz solar, construye una lámpara con “rayos químicos” para tratar a un amigo que padecía de Lupus Vulgaris, resolviendo a los pocos meses su padecimiento. Tiempo después construye una lámpara en arco en C de Carbón en combinación de un espejo parabólico, que se le llamó “lámpara de Finsen”, tratando a más de 800 pacientes con Lupus Vulgaris en su Instituto de Fototerapia en Copenhagen (**ver figura 1.**), un 80% de ellos fue curado. En esa época en donde no se disponía de tratamientos antibióticos ni antiinflamatorios esta terapia fue un gran avance para la medicina.^(2,3) En 1903 recibe el premio Nobel de Medicina por sus trabajos publicados en el tratamiento de Lupus Vulgaris con el uso de radiación ultravioleta considerándose desde entonces como el padre de la fototerapia moderna así como el “Padre de la Fototerapia”.^(2,3)

Todo lo anterior da paso al uso de equipos para fototerapia dejando de lado la helioterapia y además ganando importancia como tratamiento de enfermedades de la piel de etiología no infecciosa.^(1,3) En 1923, William Henry Goeckerman (1884 - 1954)

utiliza radiación UV tipo B para el tratamiento de Psoriasis.^(1,2) En 1947, se dan los primeros reportes en la literatura científica sobre el uso de fotosensibilizadores (ingredientes activos de *Ammi majus*, 8-MOP y 5-MOP) y luz UV con el fin de tratar enfermedades de la piel, dando inicio a la Fotoquimioterapia, sin embargo estas sustancias se encontraron en las plantas que utilizaban los egipcios en su tiempo como se mencionó anteriormente.^(2,3)



Figura 1. Tratamiento del Lupus Vulgaris en el Instituto Finsen en Copenhagen

El primer reporte del uso de 8-MOP en combinación de radiación UV de manera tópica como tratamiento de Psoriasis se da en 1962, por parte de Allyn y col. y por vía oral

en 1967 por Oddoze y col. El inicio de del uso de la luz UV tipo A en asociación a Psoralenos, se da en 1974 por Parrish et al, en el tratamiento de la Psoriasis, dando inicio a la Puvaterapia. El término fotoquimioterapia fue utilizado por primera vez por Fitzpatrick ese mismo año después de que lo escribió en una servilleta.⁽³⁾

La historia de la fototerapia con el UVB, es relativamente joven. En 1978, Wiskemann, diseña cabinas de irradiación con lámparas que emiten luz ultravioleta tipo B de todo el espectro (UVB de banda ancha) como tratamiento para la Psoriasis, sin embargo, este rango de luz no era tan eficiente como la PUVA. En 1988, se elabora lámparas que emiten una onda de luz tipo B, más estrecha UVB-BE con mucha mayor efectividad terapéutica y menos efectos adversos que las anteriores por van Weelden y cols y Green y cols.^(1,2,3)

Estas terapias (PUVA y UVB de banda estrecha), han sido una de las principales herramientas terapéuticas para los pacientes Psoriáticos con importante compromiso de la superficie corporal proporcionando tratamientos ambulatorios eficaces y evitando los efectos adversos de terapias sistémicas.^(2,5)

2.2 RADIACIÓN SOLAR Y LUZ ULTRAVIOLETA

La superficie de la tierra está constantemente esta irradiado por fotones originados desde el sol, esta luz no solo está compuesta por luz visible, sino que además posee un espectro continuo de radiación electromagnética, que se clasifica en diferentes bandas espectrales según los rangos de las longitudes de onda (λ). Esta radiación comprende partículas de energía denominadas fotones, cuya energía es inversamente proporcional a su longitud de onda. La frecuencia de la onda es proporcional a la energía del fotón, además, debido a que los fotones son emitidos y absorbidos por partículas diana, actúan como portadores de energía.⁽⁶⁾ (ver figura 2.)

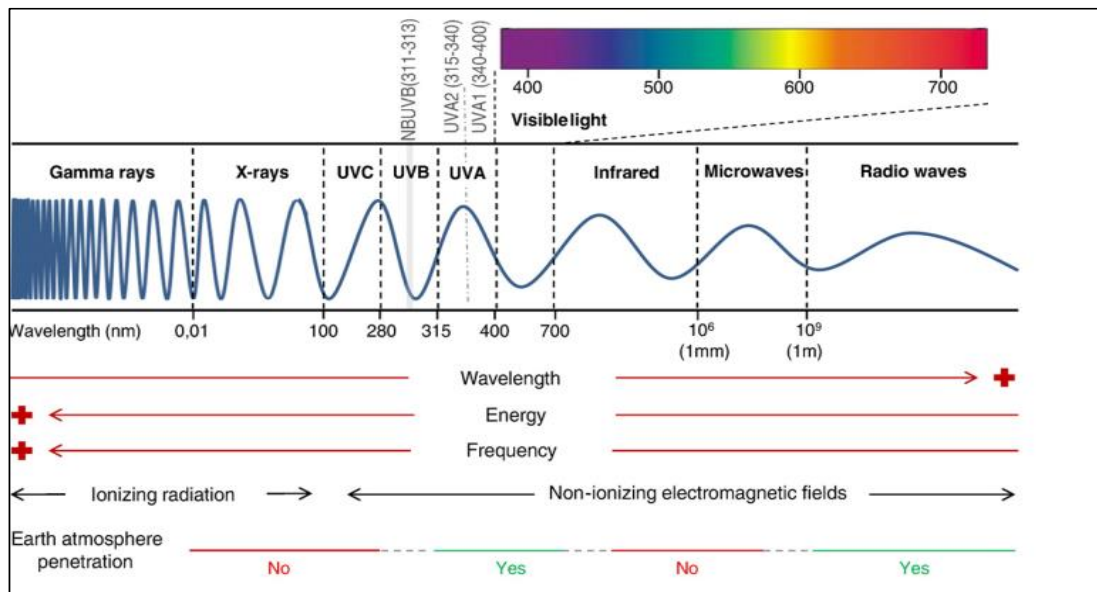


Figura 2. Espectro electromagnético. UVA A, ultravioleta A; UVB, ultravioleta B (8)

La RUV es una radiación electromagnética con una longitud de onda que va desde

los 100 nm hasta 400 nm. A un lado del espectro es la luz visible más allá de los 400 nm iniciando con la luz azul y por el otro extremo los rayos X, que poseen una longitud de onda más corta a 100 nm. Existen dos fuentes principales de luces UV que son: el sol y las lámparas UV artificiales. A su vez la RUV se subdivide en tres tipos básicos, radiación Ultravioleta C (UVC) que va desde los 100-280 nm, la UVB va desde 280 hasta 320 nm (acá pertenece un espectro de luz más específico la radiación ultravioleta tipo B de banda estrecha (UVB-BE, 311-313 nm), radiación UVA que va desde 315-400 nm y a su vez se subdivide en UVA-2 (315-340 nm) y UVA-1 (340-400 nm). Tanto la UVA y la UVB son consideradas como un continuum de longitudes de ondas que gradualmente cambian sus propiedades fotobiológicas (**ver figura 2**). Las onda luz tales como el UVBBE, láser de excímero (308 nm) UVA-1 Y UVA-2, son creadas por el hombre para efectos terapéuticos.^(4,6,7)

Aunque el sol emite grandes cantidades de radiación ultravioleta, solamente el 5% llega hasta la superficie terrestre en el rango UV (96.65% UVA, 3.35% UVB, UVC virtualmente indetectable). La capa de ozono junto a el oxígeno atmosférico son los encargados de dicho bloqueo de la mayoría de radiación UV (**Ver figura 2.**)^(6,7) La radiación UVA es constante a lo largo del día y aproximadamente la mitad de su exposición se produce a la sombra como consecuencia de la reflexión de los rayos

solares sobre superficies de objetos (ej. superficie terrestre, agua, paredes, etc.) así como el paso de la luz solar a través de las nubes o vidrio, mientras que la UVB es mayor alrededor del mediodía y casi siempre requiere exposición solar directa.⁽⁸⁾

2.3 RADIACIÓN ULTRAVIOLETA Y LA PIEL

La piel funciona como una barrera efectiva de defensa metabólicamente activa que impide que la RUV penetre los tejidos más profundos, protegiendo al resto del organismo de los efectos nocivos de la radiación. Dicha radiación puede ser parcialmente reflejada, dispersada o absorbida. A pesar de que la mayoría de la dispersión ocurre por la presencia del colágeno en la piel, cuando la radiación incide en ella, puede ser absorbida por varias biomoléculas (cromóforos).^(7,9)

Dentro de la piel, la penetración de la RUV dependerá de la longitud de onda, no obstante, la UVA alcanzará la dermis profunda (aprox 1000 μm), siendo la UVA1 la longitud de onda que penetra más profundo que la UVA2, con afección de los componentes epidérmicos y dérmicos, especialmente los vasos sanguíneos; en cambio la UVB será absorbida en la epidermis, unión dermoepidérmica y la dermis superior (profundidad 160-180 μm (**ver figura 3.**) ^(7,9)

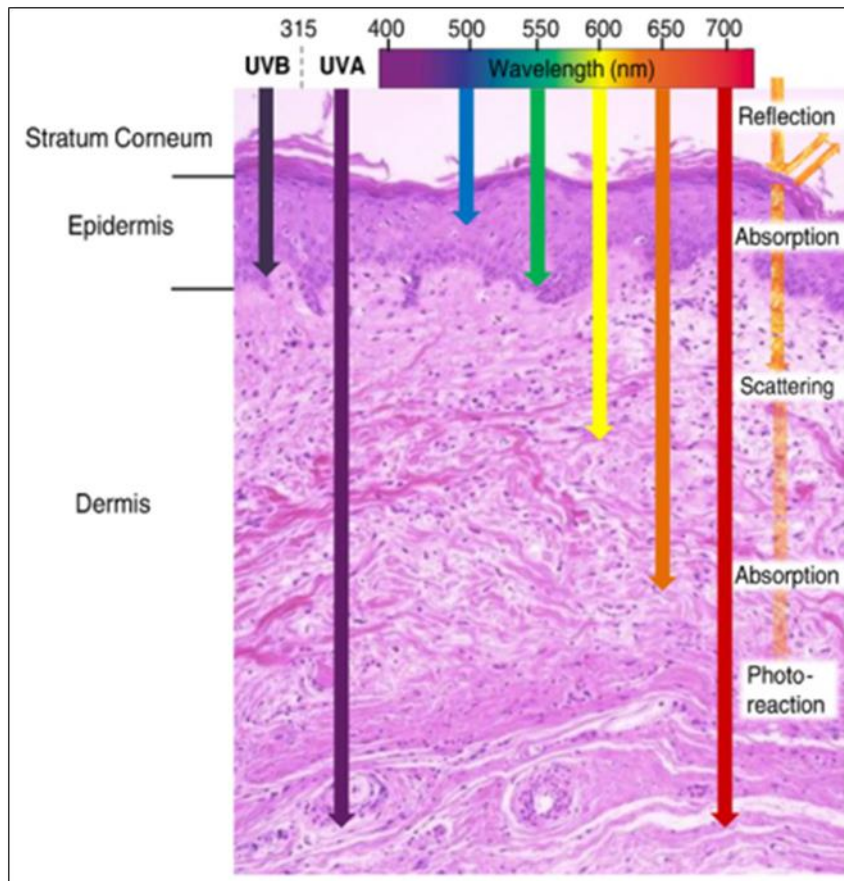


Figura 3. Luz y la piel. Una vez que la luz llega a la piel, puede reflejarse, dispersarse o absorberse. La dispersión ocurre principalmente en la dermis. La

luz UVB se absorbe principalmente en la epidermis, donde la luz UVA se absorbe principalmente en la dermis. La absorción de radiación por cromóforos conduce a reacciones fotoquímicas y posibles inmunorreacciones

Los cromóforos son las moléculas capaces de absorber los rayos ultravioleta, los cuales absorben fotones y provocan reacciones fotoquímicas y fotobiológicas, que pueden cambiar los niveles de excitación de los mismos así como la afectación de otras moléculas indirectamente con la transferencia de energía.^(7,8)

Algunos ejemplos de cromóforos están el queratinocito, ADN nuclear, ARN celular, células dendríticas, fibroblastos dérmicos, células endoteliales, mastocitos, nucleótidos, lípidos, aminoácidos, ácido trans-urocánico, aminoácidos aromáticos (tirosina, triptófano) y ácido urocánico, porfirinas, drogas fotosensibles y pigmentos de tatuajes entre otros. Las moléculas cromóforas como la melanina y el ADN son sustancias fotoprotectoras altamente adaptables, porque tienen la capacidad de transformar la gran mayoría de los fotones UV en pequeñas cantidades de calor que se disipan sin causar daños. ⁽⁶⁻¹⁰⁾

El cromóforo principal objetivo de los UVB es el ADN nuclear y su bases de pirimidinas, los cuales están sujetos a modificaciones fotoquímicas con efectos inmediatos tales como: dímeros de ciclobutano, aductos, formación de fotoproductos, eventos que pueden ser reparados por enzimas específicas sin embargo cuando este sistema de reparación es vencido da paso a mutaciones que son transmitidas con la mitosis celular a la progenie celular, especialmente con respecto a los cambios en los mecanismos fotoprotectores basados en la inhibición de la replicación, la apoptosis o la muerte celular de las células portadoras de la mutación, todo este daño además conduce a la apoptosis de las células de la piel (principalmente los queratinocitos),

junto con las células inmunes circulantes y residentes, los fibroblastos y las células endoteliales. Los efectos retardados incluyen la inducción de prostaglandinas y citocinas antiinflamatorias. La supresión inmune localizada y sistémica, la alteración en la expresión de citoquinas y el arresto del ciclo celular contribuyen a la supresión de la actividad de la enfermedad.^(6,9)

2.4 MECANISMOS DE FOTOCARCINOGENÉISIS EN LA PIEL (ver figura 4.)

El Cáncer de piel es un problema de Salud Pública en constante crecimiento reflejado en la incidencia de melanoma maligno cutáneo y cáncer de queratinocitos que ha mostrado un crecimiento enorme en más del 600% alrededor del mundo desde 1940.^(6,10)

El desarrollo del cáncer de piel es un fenómeno complejo, que conlleva una serie de pasos de carácter acumulativo y una interacción entre la RUV, la piel y el sistema inmune a nivel molecular en la célula, que puede tardar mucho tiempo.⁽⁷⁾

Para minimizar la influencia negativa de la RUV, la piel humana posee una cantidad de mecanismos protectores que incluyen la detención del ciclo celular, la reparación del ADN y la muerte celular programada, cuando el daño del ADN no puede ser

reparado. El fracaso de cualquiera de estos mecanismos puede conducir a la carcinogénesis y consecuentemente el desarrollo de cánceres de piel.⁽¹¹⁾

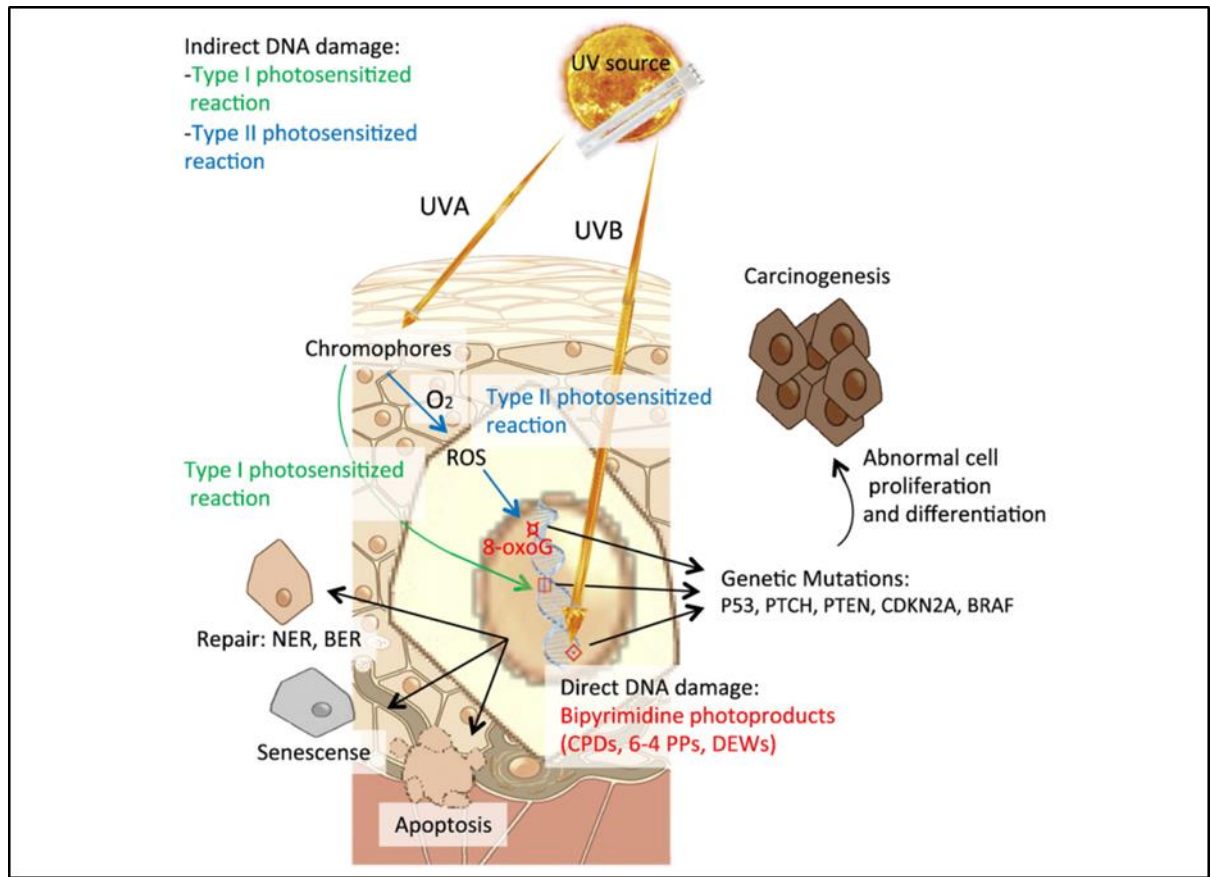


Figura 4. La mutagénesis inducida por luz ultravioleta (UV) como mecanismo de fotocarcinogénesis.

Además de los mecanismos citados anteriormente, la piel cuando se expone al sol por el bronceado y el engrosamiento de la piel proporciona cierta protección contra daños adicionales por dicha radiación. El grado de pigmentación en la piel y la

capacidad para broncearse son factores de riesgo importantes en el desarrollo del cáncer de piel, y el riesgo de CPNM es más alto en las personas que se broncean fácilmente y se broncean mal.⁽¹²⁾

Las propiedades carcinogénicas de la UVB han sido bien establecidas. La UVB es 1000-10000 veces más carcinogénica que la UVA, a pesar de ser menos penetrante.⁽⁷⁾

El ADN es el principal protagonista afectado por estas longitudes de onda en el fenómeno de la carcinogénesis. Este efecto deletéreo de la luz UV (UVB y UVA) sobre el ADN, es secundario a mecanismos sumatorios directos e indirectos, que llevan como producto final la modificación de los eventos de supervivencia, proliferación y diferenciación celular.^(7,12)

Todo este proceso se describe en tres etapas: **Iniciación**: paso irreversible en donde ocurren alteraciones genéticas que finalmente conduce a la mutación del ADN. **Promoción**: consiste en la expansión clonal inicial de células y **Progresión** como el paso final en la transformación maligna celular.⁽⁷⁾. Sin embargo recientes descubrimientos mencionan que esta vía es mucho más compleja consecuencia de múltiples procesos de cambio celulares, moleculares y bioquímicos que están

estrechamente relacionados entre sí.⁽¹³⁾

El daño directo del ADN por la radiación ultravioleta como se menciona anteriormente es secundario a la producción de fotoproductos llamados Dímeros conformados por la unión covalente de dos bases de pirimidina adyacentes (Timina o Citosina) en la misma cadena de polinucleótidos debido a la absorción de los RUV. La longitud de onda de 300 nm de radiación UVB, es la principal causante en producir fotoproductos de ADN en la capa basal de la epidermis. De los tres fotoproductos bipyrimidinas más importantes resultantes el dímero ciclobutano pirimidina, es el más frecuente producido por la UVB.^(7,12)

Debido a que el espectro de absorción de Radiación UV del ADN es mucho mayor dentro del rango de UVB, este absorbe directamente más energía de fotones UVB que los rayos UVA. Por lo tanto, la radiación UVB actúa sobre el ADN mediante la excitación directa de las nucleobases, lo que da como resultado la formación de fotoproductos diméricos las bases nucleicas descritas anteriormente de una manera independiente del oxígeno. Comparativamente, los rayos UVA y la luz visible tienden a participar en la formación de especies reactivas de oxígeno en presencia de fotosensibilizadores independientemente de la participación del oxígeno y producen

indirectamente daño oxidativo al ADN.⁽¹³⁾

Hay varios genes mutados también como consecuencia del daño por la luz UV, el gen p53, hallazgo más frecuente en los tumores espinocelulares de piel.⁽⁷⁾ Otro de los genes afectados, el gen supresor de tumores Patched (PTCH) encontrado con mayor frecuencia en los Carcinomas Basocelulares de piel. En el melanoma cutáneo la mutación observada en los genes como PTEN, CDKN2 y BRAF, también se ven afectados por la RUV. Todos ellos llevan la “firma de daño ultravioleta”, con la alteración en la transcripción del ADN celular modificando las bases pirimidínicas.^(7,11)

A diferencia de la RUVB la luz UVA es menos potente y débilmente absorbida por el ADN celular, más bien esta es absorbida por otros cromóforos endógenos tales como citocromos, flavina, hemo, NAD(P)H, porfirinas y colágeno. Sus acciones genotóxicas y citotóxicas son el resultado de efectos fotodinámicos altamente dependientes de oxígeno. Una vez que se ha producido la absorción de la RUV, la reacción oxidativa mutagénica entre los cromóforos excitados y el ADN celular puede desencadenarse a través de dos mecanismos principales: reacciones de fotosensibilidad tipo I, en donde la energía se transfiere directamente al ADN celular y la reacciones de fotosensibles tipo II, que la energía se transfiere al oxígeno molecular y el daño al

ADN se produce a través de ROS. Las reacciones de tipo II son menos dañinas que las de tipo I.⁽⁷⁾

El estrés oxidativo no solo afecta al ADN, sino que también altera las propiedades biológicas de la membrana celular, los lípidos citoplásmicos y proteínas, que luego pueden contribuir a la iniciación del tumor, promoción y progresión, además el estrés oxidativo inducido por UVR causa la oxidación de aminoácidos, lo que lleva a la carbonilación de proteínas, una forma extrema de daño irreversible de las proteínas.⁽⁷⁾

El rol del efecto carcinogénico de la Radiación UVA ha sido ignorado por años, en comparación con el efecto atribuido a la luz UVB. Sin embargo, ahora hay varios estudios que demuestran la participación de los rayos UVA en el desarrollo tumoral y efecto inmunosupresor. A pesar de que su efecto es pequeño en comparación con el de la luz UVB, no es despreciable su presencia en ellos y ambos son considerados como factores de riesgo para melanoma. Como se describe anteriormente, el mayor daño en el ADN celular por parte de la UVA es de manera indirecta con la formación de especies reactivas de oxígeno, produciendo cambios en la estructura del material genético.⁽⁶⁾

2.5 RADIACIÓN ULTRAVIOLETA E INMUNOSUPRESIÓN (ver figura 5.)

Uno de los más importantes cromóforos involucrados en la inmunosupresión inducida por radiación UV, es el ácido *trans*-urocánico, de reciente aparición sus mecanismos aún no han sido totalmente descifrados. Este ácido es derivado de la histidina formado durante la queratinización y presente en grandes concentraciones en el estrato córneo. Es sometido a fotoisomerización a ácido *cis*-urocánico posterior a la exposición de luz UV dosis dependiente, hasta que los dos isómeros se encuentran presentes en una cantidad equilibrada, denominado *estado estacionario*. Es necesario que pasen dos semanas para que el *cis*-urocánico retorne a su posición inicial. Las concentraciones varían significativamente entre diferentes individuos, pero no mucho entre distintos sitios anatómicos de una misma persona. No hay una correlación entre el grosor del estrato córneo, tipo de piel, grado de pigmentación o dosis mínima eritematogena. El *cis*-urocánico tiene la capacidad de suprimir directamente proporcional la respuesta inmunitaria celular específicamente de las células *Natural killer*.⁽⁸⁾

2.5.1. Células de Langerhans

Con la exposición solar estas células mueren, pero la mayoría de ellas salen de la

epidermis esto contribuye a una alteración en la respuesta inmunitaria local, sin embargo las que se encuentran dañadas migran hacia los ganglios linfáticos regionales presentando los antígenos de una forma anómala, estimulando células T reguladoras pero no a las células T efectivas, lo anterior causa que la presentación de antígenos se deteriore aumentando la inmunosupresión.⁽⁸⁾

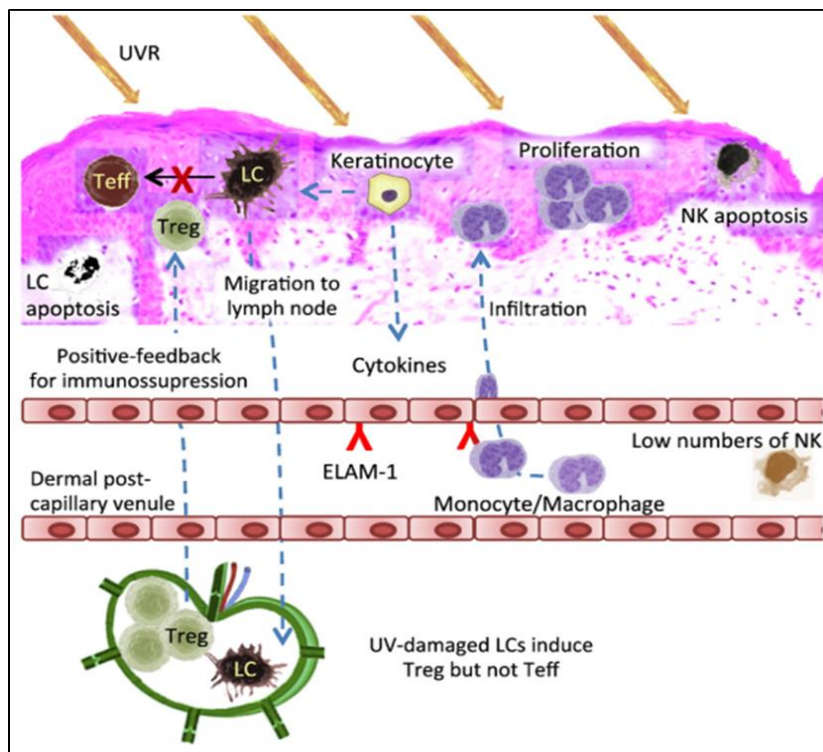


Figura 5. Radiación ultravioleta y sistema inmune innato.

2.5.2. MONOCITOS

Al contrario de las células de Langerhans, la luz ultravioleta induce a un aumento en

el infiltrado inflamatorio a nivel de dermoepidérmico, así como una proliferación *in situ* de las células precursoras dérmicas. Además hay un aumento de las moléculas de adhesión al epitelio vascular estimulando la unión a células monocíticas así como facilitando su migración transcapilar.^(8,15)

2.5.3. MASTOCITOS

El papel de estas células no es tan claro, debido a hallazgos paradójicos. Estudios en ratonas encuentran una relación directa entre la presencia de mastocitos dérmicos y la capacidad de inducir inmunosupresión sistémica junto a la exposición solar de luz UVB. Además, su capacidad para secretar IL-10 puede contribuir a la supresión de la respuesta inmune secundaria a la exposición de luz ultravioleta. Se describe también la capacidad de la RUV de suprimir la degranulación y la liberación de histamina por estas células ^(8,15)

2.5.4 CÉLULAS NATURAL KILLER

Existe una inhibición de la actividad de estas células dependiente de la dosis de radiación ultravioleta recibida. Además la RUV induce a las células NK a apoptosis y lisis, pero no afecta su reconocimiento o su capacidad para unirse a sus células

diana.^(8,15)

2.5.5 QUERATINOCITOS

Efectos inmunosupresores indirectos adicionales de RUV ocurren mediante la activación de los queratinocitos que luego generan inmunidad innata. Los queratinocitos a través de moléculas RANKL (CD254) estimulan a las células de Langerhans vía RANKL que tiene la capacidad de activar a las células T reguladoras. Los queratinocitos activados por UV también inducen la migración de los macrófagos reguladores al área expuesta al secretar mediadores inmunosupresores, tales como IL-1, IL-6, IL-4, IL-10, prostaglandina E2 y factor de necrosis tumoral α (FNT α).⁽⁸⁾

2.5.6 SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO (ver figura 6.)

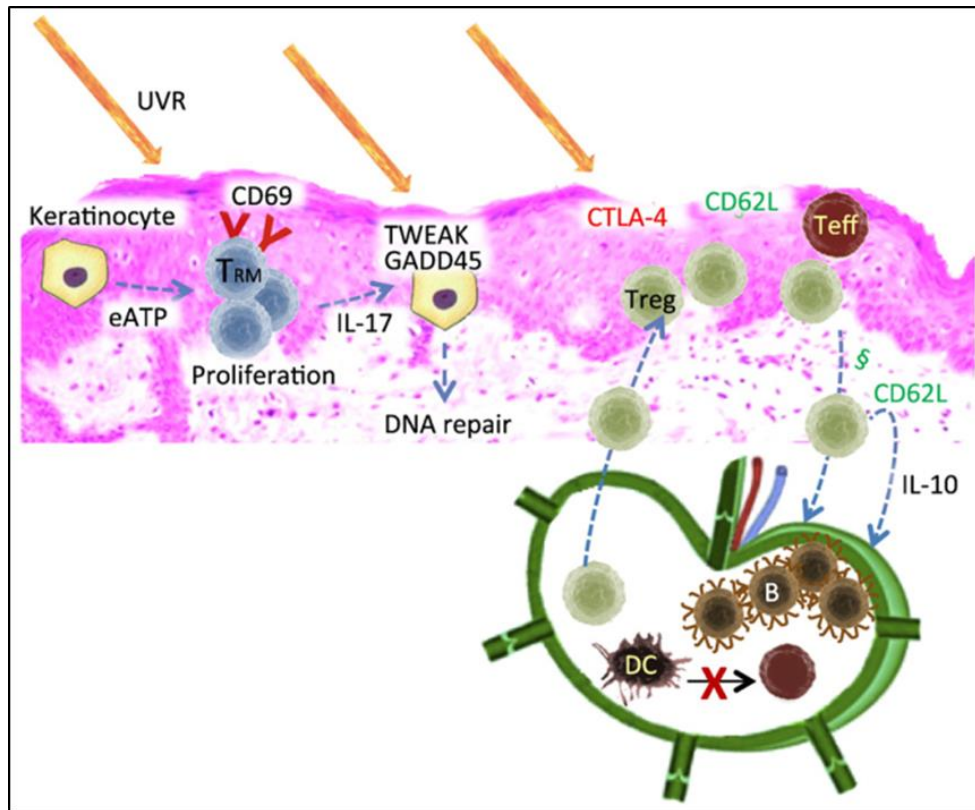


Figura 6. Radiación ultravioleta y sistema inmune adaptativo.

2.5.6.1 CÉLULAS T DE MEMORIA DERMICAS

La UVR induce una liberación rápida de adenosina trifosfato extracelular (ATP) por parte de los queratin

ocitos. Las células T de memoria dérmicas responden al ATP extracelular, aumentando la expresión de CD69 y la producción de IL-17, la cual tiene la capacidad de producir una sustancia llamada inductor débil de apoptosis relacionado a FNT α (TWEAK, por sus siglas en inglés), detención del crecimiento celular, daño al ADN del

gen 45, los cuales son dos genes asociados a la reparación del ADN celular. Los queratinocitos fueron la célula principal en la piel para regular positivamente TWEAK en los estímulos de IL-17.⁽⁸⁾

2.5.6.2 CELULAS T REGULADORAS Y CÉLULAS T EFECTORAS

Las células T efectoras (Tefec) disminuyen en número posterior a la exposición de RUV, mientras que las células T reguladoras (Treg) no se ven afectadas.

Este desbalance relativo de la relación Tefec/Treg aumenta la respuesta supresora de Treg. Estas Treg inducen a la expresión y liberación de sustancias cuyo producto final es la supresión de la respuesta inmune.⁽⁸⁾

2.5.6.3 CELULAS B

La población de estas células después de la exposición de RUV, muestra una expansión en los ganglios linfáticos en donde son activadas. Lo anterior conlleva a una expresión mayor de los anti-complejos de histocompatibilidad mayor II y B220, pero no de las moléculas co-estimuladoras, además se suprime la inducción de

células dendríticas de la inmunidad de tipo helper 1. Adicionalmente, la IL-10 activa las células tipo B que se encargan de suprimir la activación de las dendríticas. Todo lo descrito anteriormente incide en la supresión de la respuesta inmunitaria.⁽⁸⁾

2.6 DEFINICION DE FOTOTERAPIA

La fototerapia se define como el uso de irradiación no ionizante dentro del rango de luz ultravioleta como tratamiento para diferentes patologías de la piel.^(15,16) Para lo anterior, se utiliza equipos médicos compuestos por lámparas fluorescentes con recubrimientos especiales que permiten filtrar diferentes longitudes de onda⁽¹⁷⁾, en estos equipos los pacientes se exponen a dicha radiación de luz, de unos pocos segundos a pocos minutos durante al menos dos a cinco veces por semana.⁽¹⁸⁾

Por lo anterior, se consigue el efecto terapéutico deseado según la longitud de onda que se irradie al objetivo, en este caso la piel del paciente. La dosis inicial en fototerapia es determinada empíricamente por la evaluación del fototipo de piel según la clasificación de Fitzpatrick, la cual principalmente se basa en la historia quemaduras versus bronceado de piel secundariamente a la exposición solar.⁽¹⁶⁾

La dosis mínima eritematosa (MED) también se puede utilizar como parámetro más objetivo como guía para iniciar dicho tratamiento en los casos de uso de luz UV tipo B o dosis fototóxica mínima en el caso de tratamiento con PUVA.^(16,18) La MED se define como la mínima dosis de radiación que produce un eritema apenas perceptible en la piel 24 hrs postexposición.⁽¹⁸⁾

2.6.1 CLASIFICACIÓN DE FOTOTERAPIA

La fototerapia es una modalidad terapéutica ampliamente utilizada en diversas enfermedades de la piel. La terapia con psoralenos y RUV de longitud de onda A (PUVA) oral y tópica y la terapia de radiación ultravioleta de longitud de onda B (UVB) y al que se han sumado, de forma más reciente, la terapia de UVB de banda estrecha (UVB-BE), la terapia UVA-1, la fotoféresis, la terapia fotodinámica y el láser excímero.⁽¹⁹⁾

2.6.2 INDICACIONES DE FOTOTERAPIA

2.6.2.1 TERAPIA UVA

El espectro de la UVA se divide en dos UVA1 Y UVA2, la razón principal de esta subdivisión fue la observación de que UVA2 se asemejaba a los rayos UVB en su capacidad de causar eritema, así como inmunomodulación y fotocarcinogénesis, por lo anterior se decide desarrollar lámparas de luz que emitieran un espectro de luz tipo UVA1.^(9,20)

En comparación con UVA2, la UVA1 es menos eritematogénica y penetra más profundo la piel afectando en su recorrido epidermis, dermis media y profunda especialmente los vasos sanguíneos.^(9,20)

Como se comentó anteriormente, la capacidad de la UVA de causar eritema (enrojecimiento) es significativamente menor que la UVB, además de ser mejor tolerada que la UVB recibiendo mayor dosis comparativamente en Joules. La fototerapia UVA1 actúa principalmente a través de la inducción de apoptosis de las células T infiltrantes en la piel así como, la inducción de la expresión por parte de los fibroblastos dérmicos de colagenasa tipo 1, neovascularización y la depleción de células T.^(9,17)

Las indicaciones de la terapia UVA1 con un nivel de evidencia A y B son las siguientes: Dermatitis Atópica, Esclerodermia localizada, Liquen escleroso, Lupus eritematoso sistémico, Prurito subagudo, Urticaria Pigmentosa y Pitiriasis Rosada.⁽²¹⁾

2.6.2.2 TERAPIA PSORALENO + UVA

Esta modalidad de fototerapia combina el uso de un psoraleno y una RUV de onda larga, en este caso UVA, por lo anterior también se le conoce “terapia PUVA”. Esta combinación resulta en un potente efecto fototóxico, que no se produce si se utilizaran por separado. Los psoralenos son sustancias naturales llamadas Furocumarinas que se encuentran en gran cantidad de plantas naturales, sin embargo, también pueden ser sintetizadas artificialmente. Pueden ser administradas de manera tópica o sistémica al ser ingeridas. Los psoralenos entran en las células y se intercalan entre los pares de bases del ADN que al exponerse a los rayos UVA absorben fotones, se activan químicamente y se unen covalentemente a pares de bases de ADN que forman enlaces cruzados. Los enlaces cruzados de ADN tienen efectos antiproliferativos, antiangiogénicos, apoptóticos e inmunosupresores. Los efectos inmunosupresores incluyen la alteración en las citoquinas y la apoptosis de los linfocitos. Además, la fotoquimioterapia también estimula la melanogénesis, aunque se desconoce el mecanismo detrás de esto.^(9,21) **Ver tabla 1.** Indicaciones de terapia

PUVA. ⁽¹⁹⁾

En base a datos experimentales, se aplicó la terapia PUVA para el tratamiento de la psoriasis en la que la proliferación epidérmica se ve extremadamente potenciada debido a la mayor síntesis de ADN de los queratinocitos.⁽²²⁾

Tabla 1 Indicaciones de terapia PUVA

Alopecia areata	Liquen plano
Angiocapilaritis	Mastocitosis
Colagenosis perforante	Necrobiosis lipoídica
Dermatitis actínica crónica	Papuloeritrodermia de Ofuji
Dermatitis atópica	Papulosis linfomatoide
Enfermedad injerto contra-huésped	Pitiriasis liquenoide
Erupción papular pruriginosa asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana	Pitiriasis rubra pilaris
Erupción polimorfa lumínica	Protoporfiria eritropoyética
Esclerodermia	Prurito acuagénico
Eczema crónico de manos	Psoriasis
Foliculitis eosinofílica	Pustulosis palmoplantar
Granuloma anular	Síndrome de Schnitzler
Histiocitosis de células de Langerhans	Síndrome de Sneddon-Wilkinson
Linfoma cutáneo de Células T	Síndrome de Wells
	Urticaria solar
	Urticaria pigmentosa
	Vasculitis livedoide
	Vitíligo

2.6.2.3 TERAPIA UVB

Aunque la terapia UVB de banda ancha (UVB-BA), fue inicialmente el tratamiento utilizado en el tratamiento de placas psoriásicas, la UVB de banda estrecha (UVB-BE) fue superior con respecto a los tiempos de curación y de remisión.⁽⁹⁾

La UVB-BE se fundamenta en el empleo de la radiación UVB restringida a una pequeña banda espectral de emisión en torno a los 311 nm (311-312 nm). Además, y a diferencia de la lámparas UVB-BA, su espectro de emisión excluye la radiación situada por debajo de los 300 nm, de gran potencial eritematogénica pero no terapéutica.⁽¹⁹⁾

Tabla 2 Indicaciones de Terapia UVB-BE

Alopecia mucinosa	Pitiriasis liquenoide crónica
Dermatitis atópica	Pitiriasis rosada de Gilbert
Dermatitis seborreíca	Pitiriasis rubra pilaris
Dermatosis perforantes	Porfiria eritropoyética
Enfermedad injerto contra huésped	Prurigo actínico
Erupción polimorfa del embarazo	Prurigo nodular
Foliculitis eosinofílica	Prurito acuagénico
Fotosensibilidad inducida por fármacos	Prurito asociado a policitemia vera y enfermedad renal crónica
Granuloma anular	Psoriasis
Hidroa vacciniiforme	Urticaria crónica
Liquen plano	Vitiligo
Papulosis linfomatoide	Micosis fungoide
	Parapsoriasis

La fototerapia UVB-BE fue diseñada en el año 1980, específicamente para el tratamiento de la psoriasis la cual es su principal indicación (considerada con un nivel de evidencia clínica 1A como monoterapia), sin embargo la práctica clínica ha permitido poner de manifiesto su versatilidad extendiendo sus aplicaciones terapéutica.^(15, 19, 22, 23) **Ver tabla 2.** Indicaciones de fototerapia UVB-BE.

2.6.3 CONTRAINDICACIONES DE FOTOTERAPIA

Existen contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de la fototerapia que siempre se deben de tener en cuenta a la hora de aplicar esta terapia. ⁽¹⁸⁾ **Ver tabla**

3.

Tabla 3 Contraindicaciones para el uso de Fototerapia

ABSOLUTAS
Defectos genéticos con un incremento en la sensibilidad a la luz o un incremento en el riesgo de padecer cáncer de piel Lupus eritematoso Puva: embarazo o lactancia
RELATIVAS
Epilepsia Uso estricto de medicamentos fotosensibilizante Piel tipo i Nevus melanocítico displásico Historia de cáncer de piel Incumplimiento Discapacidad física o mental para cumplir con la terapia (por ej. Claustrofobia) Fotodermatosis, enfermedad fotosensible Puva: dosis acumulada de uv-a (>150-200 dosis individuales) Terapia previa con arsénico o radiación ionizante Daño severo hepático

2.6.4 EFECTOS ADVERSOS DE LA FOTOTERAPIA

La luz ultravioleta es una terapia de sumo cuidado ya que puede tener un potencial dañino considerable. La severidad de los mismos es dependiente de la longitud de onda tanto a corto y largo plazo.⁽²³⁾

A corto plazo, el uso de la fototerapia UVB sobre la piel incluye eritema tipo quemadura solar (UVB-BE es 5-10 veces menos eritematogena que la luz UVB-banda ancha) evento que ocurre en las primeras 24 horas posterior a la exposición de la radiación, xerosis acompañado de prurito, algunas veces ampollas e incremento en los episodios recurrentes de infecciones viral por virus del herpes simplex. Los efectos adversos de la UVA-1 son menos severos que los producidos por UVB siendo muy similares entre sí, sin embargo, estos pueden ser más pronunciados en aquellos pacientes con fototipos de piel más bajos. El uso de la PUVA se encuentra asociado a los efectos adversos anteriormente citados así como alteraciones por toxicidad sistémica.^(22,23)

A largo plazo la exposición a irradiación UVB, UVA1 y PUVA causan profundos cambios en la piel, que incluye fotodaño, daño actínico acumulativo y posible carcinogénesis. Este último efecto adverso, es uno de los más temidas complicaciones especialmente en aquellos regímenes de tratamiento foto terapéutico repetitivos y prolongados, ya que la radiación ultravioleta (RUV), tiene la capacidad de distorsionar la estructura del ADN y afectar los mecanismos inmunoreparadores antitumorales.^(23,24)

2.7 MECANISMO DE ACCIÓN DE LA FOTOTERAPIA UVB

En un inicio se pensó que las propiedades antiproliferativas de la luz UV eran producidas por el daño en el ADN celular (por la formación de fotoproductos primariamente dímeros pirimidina- ver más adelante-), sin embargo, estudios recientes han evidenciado que este tipo de fototerapia también posee efectos inmunomoduladores. Específicamente la radiación UVB disminuye predominantemente las células T tipo-1 alterando el perfil de citoquinas, por lo que se induce a la apoptosis de los queratinocitos y linfocitos T, así como la disminución de las células de Langerhans. Además, la fototerapia UV-B induce la producción de interleuquina-10 (IL-10) en los queratinocitos humanos, que es una citoquina reguladora importante en la vía Th2. Regula negativamente las vías proinflamatorias Th1 / Th17 al disminuir la citocina patogénica (Producción de IL-23, IL-20, interferón- γ , IL-17, IL-22).^(15,17)

El efecto de la apoptosis celular se produce por medio de tres mecanismos bien conocidos tales como: daño del DNA, acumulación de receptores de membrana y formación de especies reactivas de oxígeno(16). Como fue mencionado anteriormente en el texto, en el estrato córneo se convierte el ácido *trans*-urocánico a

ácido *cis*-urocánico (el segundo cromóforo más importante en la epidermis), aunque su mecanismo patogénico no está tan dilucidado, su presencia en la epidermis conlleva a una respuesta inmune disminuida por parte de las células presentadoras de antígeno y un cambio de respuesta tipo Th1 a Th2 ^(8,17)

2.8 FOTOTERAPIA Y CÁNCER DE PIEL

La RUV también ejerce otros efectos biológicos tales como bronceado, inmunomodulación, carcinogénesis y producción de la vitamina D, así como los diferentes mecanismos de acción por medio de reacciones fotoquímicas que dañan el DNA celular de una manera directa e indirecta.⁽²⁵⁾

Aunque existe una gran preocupación entre los dermatólogos y pacientes sobre el potencial de la fototerapia UV para inducir o estimular la carcinogénesis de la piel, la magnitud real de este riesgo aún no se ha delineado del todo. En primer lugar, el diseño de la mayoría de los estudios ha sido, por lo general, subóptimo: muchos son análisis retrospectivos con bajos tamaños de muestra y cortos tiempos de seguimiento. En segundo lugar, hay varios factores de confusión que deben tenerse en cuenta: por ejemplo, los estudios sobre carcinogénesis

asociada a la fototerapia generalmente no cuantifican con precisión la exposición solar, lo cual es particularmente relevante teniendo en cuenta que los pacientes padecen dermatosis sensibles a la fototerapia; además, los pacientes sometidos a fototerapia a menudo se han sometido a muchas otras terapias tópicas y, más importante aún, sistémicas, algunas de las cuales tienen potencial carcinogénico. Además, la gran mayoría de los datos disponibles sobre este tema se han obtenido de pacientes con psoriasis, porque representan el grupo más grande que recibe estos tratamientos.⁽²³⁾

El efecto carcinogénico del uso de la terapia PUVA a largo plazo en pacientes con psoriasis ha sido ampliamente demostrado en estudios llevados a cabo en los Estados Unidos, en el que la aparición de melanoma y el cáncer de piel no melanoma (NMSC) se ha relacionado con la piel blanca, el número total de sesiones y la dosis acumulada que estos reciben.⁽²⁵⁾

En este estudio publicado en 1990, se demuestra sobre la clara evidencia del efecto carcinogénico del uso de la luz UVA, así como el uso concomitante de Psoralenos. Además se hablaba de que dicho riesgo dependía del protocolo utilizado.⁽²⁶⁾

La PUVA es mutagénica demostrado en experimentos con animales. El incremento del riesgo de cáncer de piel no melanoma particularmente CEC y en menor grado de CBC y melanoma ha sido bien establecido por numerosos estudios.⁽²⁷⁾

Un estudio de América del Norte demostró que los pacientes que reciben más de 200 tratamientos tienen alrededor de 30 veces mayor riesgo de desarrollar un nuevo CPNM por año que la población general. Se encontró un riesgo casi idéntico en el grupo de mayor riesgo (hombres que habían recibido ≥ 200 o 2000 J/cm² de dosis acumulada de tratamientos con PUVA) en un estudio sueco. Un metaanálisis informó que la incidencia de CEC entre los pacientes expuestos a dosis elevadas de PUVA fue 14 veces mayor que entre los pacientes con baja dosis de exposición. El riesgo de cáncer de piel es persistente, a pesar de la interrupción de la PUVA. Otros factores de riesgo para los pacientes que desarrollan CPNM incluyen tener un fototipo de piel más clara, tumores cutáneos antes de la PUVA y la edad de inicio de PUVA, la presencia de queratosis PUVA y lentigos.^(27,28)

En otro estudio analizado el melanoma maligno se desarrolló después de 15 años y era más común en pacientes con tipos de piel I / II y que habían recibido al menos 250 exposiciones.⁽²⁸⁾

Una revisión publicada en la revista de la Academia Americana de Dermatología en el año 2012, con el objetivo de determinar la asociación con certeza del cáncer de queratinocitos con la exposición de PUVA, analizó de manera prospectiva 30 años, abarcando 1380 pacientes, a partir de 1975 seguidos hasta el año 2005. Se documentó que de estos pacientes expuestos 351 desarrollaron cáncer de piel. Dicho estudio concluyó que la exposición de más de 350 sesiones de PUVA aumentó considerablemente el riesgo de CEC. Así como una exposición de al menos de 150 sesiones tiene efectos moderados sobre dicho riesgo. Incluso la exposición a altas dosis de PUVA no aumenta en gran medida el riesgo de BCC.⁽²⁹⁾

Una interesante revisión publicada en el 2015, sobre el Riesgo Carcinogénico de la Fototerapia, divide este riesgo entre pacientes caucásicos y no caucásicos portadores de Psoriasis que recibieron fototerapia. El riesgo de la PUVA en pacientes caucásicos es claro el riesgo carcinogénico como se ha mencionado anteriormente, al recibir más de 250 sesiones de sesiones PUVA. Además, al describir los hallazgos de la literatura en pacientes no caucásicos los investigadores no encontraron incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de piel. Otro punto que se destaca en la revisión es que pacientes caucásicos expuestos a PUVA sistémica, el riesgo de desarrollar

melanoma es incierto debido a diferentes resultados descritos en la literatura, pero se recomienda precaución.⁽³⁰⁾

Tanto en América y en Europa, las revisiones sobre este tema son concordantes en ratificar que existe riesgo elevado de desarrollar Cáncer de piel al ser expuestos a la terapia PUVA.⁽²⁷⁾

Como se ha discutido anteriormente, en los estudios experimentales se ha demostrado el efecto carcinogénico de la radiación UVB de banda ancha. Además, la radiación UVB-BE ha demostrado ser más carcinogénica que la UVB de banda ancha en animales. No obstante, ningún trabajo en la práctica clínica ha conseguido demostrar un aumento de riesgo de CDPNM o melanoma asociado a al tratamiento fototerápico con UVB-BE.⁽³¹⁾ Los resultados son contradictorios entre sí, por lo que no son concluyentes.⁽²⁷⁾

El primer estudio publicado en el que se habla sobre la tasa de aparición de cáncer de piel en pacientes expuestos a terapia UVB (terapia Goeckerman) aparece en 1980, en donde 305 pacientes con dermatitis atópica fueron seguidos durante al menos 25 años, resultando sólo 11 pacientes con el diagnóstico de Cáncer de piel no melanoma

(CDPNM).⁽²³⁾

En 1981, en la Clínica Mayo, un estudio sobre la incidencia de pacientes psoriáticos tratados con alquitrán y radiación UV (terapia Goeckerman), tratados durante los años 1950 a 1954 y seguidos durante 25 años después, no mostró incremento en el riesgo de padecer cáncer de piel comparado con la población general, ya que sólo 19 de 260 pacientes desarrollaron CPNM durante unos 25 años de seguimiento y solamente uno presentó un melanoma maligno .^(23,32)

Un análisis retrospectivo realizado en 1982, con un grupo de pacientes psoriáticos no mostraron incremento de cáncer de piel tratados con alquitrán y terapia UVB-BE. Otro estudio en el cual 85 pacientes psoriáticos, fueron tratados con terapia UVB, con seguimiento por al menos unos 25 años, tampoco encontró diferencia significativa en la prevalencia de lesiones malignas y premalignas de estos pacientes (5.9%) comparado al grupo control (10.1%).⁽²³⁾

Otro seguimiento de 2247 pacientes psoriáticos tratados con terapia UVB, durante un máximo de 15 años, se evidenció una incidencia baja de CPNM del 1.2% comparado con el grupo control que no recibió fototerapia del 1.8%.^(23,33)

Un estudio que incluyó 5687 pacientes psoriáticos reveló un riesgo relativo no significativo de 1.6 veces para desarrollar carcinoma espinocelular en los pacientes expuestos a terapia UVB.^(23,34)

Es importante recalcar en estos estudios anteriores, los pacientes habían sido expuestos a otras modalidades terapéuticas, lo que podría estar brindando una información errónea con respecto a la incidencia de la fotocarcinogénesis y el uso de la terapia UVB.⁽²³⁾

El PUVA Follow up Study, que se comentó arriba en el texto, multicéntrico, prospectivo, cuyo objetivo principal era el valorar el perfil de seguridad del uso de la terapia UVA sobre la UVB, demostró en su primer análisis un riesgo relativo del 4.7 en la incidencia de CPNM, en los pacientes expuestos a altas dosis de terapia UVB. Sin embargo en un segundo análisis de información corregida demostró que la relación de riesgo de cáncer de piel y terapia UVB no fue significativa.^(23,29)

Posteriormente se describe que el recibir altas dosis de terapia UVB (300 sesiones) asociaba un aumento significativo en el riesgo de padecer CPNM en una topografía

atípica del cuerpo (tronco, glúteos y piernas) pero no en sitios típicos tales como la cabeza y cuello y además este riesgo era mucho mayor en los pacientes que habían estado expuestos a dosis de terapia UVA (dosis bajas, 100 sesiones). Otro detalle importante en este estudio, fue el hallazgo de que no existía diferencia en el riesgo de CPNM entre los pacientes expuestos a dosis moderada de UVB (100-299 sesiones) y los expuestos a dosis bajas (1-99 sesiones).^(23,35)

La evidencia es clara afirmar el riesgo de la terapia UVA, por ejemplo en un estudio de 496 pacientes psoriáticos tratados con UVA, 111 de ellos fueron tratados con terapia UVB posteriormente; de los 385 pacientes que no fueron tratados con UVB sólo 11 resultaron con CPNM y sólo dos casos se encontraron en los pacientes que fueron sometidos a ambas terapias, resultando en un riesgo relativo no significativo (0.36) al ser expuesto a terapia UVB.⁽²³⁾

En el año 2014, un estudio transversal mostró sólo 8 casos (4.9%) con CPNM de 162 pacientes tratados con UVB, sin embargo, algunos de ellos habían recibido previamente PUVA y otros tratamientos sistémicos; en este caso el riesgo de malignidad fue correlacionado con el número de sesiones de UVB, siendo este valor inferior al riesgo de la población en general. Existe un reporte de solamente tres casos

de melanoma en un aproximado de 1000 pacientes expuestos a terapia UVB.^(23,36)

Aunque la radiación UVB es un carcinógeno conocido, los datos acumulados en la literatura sugieren que el riesgo de cáncer de piel no genital (melanoma o no melanoma) no aumenta significativamente con la fototerapia UVB.⁽²³⁾

A pesar de la acumulación elevada de la UVB, puede conllevar a un aumento discreto en el riesgo de padecer un CDPNM, dicho potencial es significativo estadísticamente (aprox siete veces) menor al que presenta la terapia PUVA, sin embargo, la incidencia tumoral subyacente que presentan los pacientes que han sido tratados con fototerapia en los sitios anatómicos expuestos, no traducen un aumento en el riesgo de padecer dichas lesiones. Por lo anterior el uso de la terapia UVB, parece ser una modalidad terapéutica con un perfil de seguridad aceptable de bajo riesgo.^(23,37)

Se recalca que ninguno de los estudios previos han demostrado un aumento en el riesgo carcinogénico con el uso de la fototerapia UVB, excepto por un estudio que involucró el uso de PUVA y mostró aumento en la incidencia de cáncer en genitales.⁽³⁷⁾

Con respecto a la Fototerapia con radiación de luz UVB-BE, se muestra como una opción más eficaz con respecto a la luz UVB-BA y además es considerada menos

carcinogénica. Debido a que la UVB-BE es una herramienta terapéutica relativamente nueva, el riesgo carcinogénico a largo plazo aún no ha sido establecido.⁽²³⁾

Existe cierta controversia, ya que estudios realizados en ratones de laboratorio y unos pocos estudios en humanos muestran un riesgo relativo de carcinogénesis además existe una escasez de estudios prospectivos.^(23,25,38,39)

En una revisión sistemática en el 2012, se encontró cuatro estudios retrospectivos que hablaban sobre el riesgo carcinogénico del uso de la luz UVB-BE usado en Psoriasis, es interesante que en ninguno de ellos se observó una elevación el riesgo de padecer CDPNM o melanoma.^(23,27)

Uno de los primeros estudios realizado en Europa (Alemania), examinó a 195 pacientes Psoriáticos de los cuales 95 fueron tratados con UVB-BA y 126 tratados con UVB-BE durante los años 1994 al 2000 con un seguimiento hasta el año 2003. En este estudio retrospectivo observacional, no evidenció datos significativos sobre el riesgo de carcinogénesis en piel con el uso de la terapia UVB (UVB-BA Y UVB-BE) en la población examinada; sin embargo se recalcó sobre la necesidad de realizar un mayor tiempo de seguimiento mayor ya que este fue menor de 10 años para definir

eficazmente este riesgo.^(38,40)

En el año 2004 un estudio Escocés, evaluó a una población que fue expuesta solamente a la luz UVB, ya que excluyó aquellos que habían sometidos a PUVA previamente y fue comparada con el riesgo de cáncer de la población en general, durante los años 1985 al 2000.⁽⁴¹⁾ En dicho estudio se incluyó pacientes con varias enfermedades tales con Eritema polimorfo lumínico, Psoriasis (48% de la población), Dermatitis actínica crónica; se valoraron diferentes variables tales como: la edad, género, fototipo de piel, número de dosis acumulada, etc. Con un reporte de seguimiento temprano (5 años), no encontraron un riesgo aumentado en la incidencia de CDPNM o Melanoma maligno (MM); a pesar de que documentaron la aparición de Tumores de Células basales (CBC), no un fue riesgo relativo elevado con respecto a la población control y además la aparición de ellos no fue ligada a la exposición de la terapia UVB, ya que se tomaron en cuenta otros factores externos tales como la exposición a luz solar, edad, entre otros.⁽⁴¹⁾

Un estudio similar en el año 2006, se encuentra publicado como una carta al editor, realizado en Europa (Norte de Irlanda), en donde se comparó a todos los pacientes expuestos al menos a un curso de UVB-BE (curso de terapia es de 18 sesiones),

desde 1993, incluidos un total de 484 pacientes, con varias enfermedades tales como Psoriasis (mayoría), eccema, eritema polimorfo lumínico, comparados con la población control del norte de Irlanda, se encontró que el uso de la Terapia UVB-BE es relativamente segura, sin embargo se necesita más estudios a largo plazo para confirmar el riesgo relativo.^(38,42)

Otro gran estudio publicado en el año 2008, realizado en Escocia, con un seguimiento de 22 años desde el primer tratamiento, en el que se comparó (3867 pacientes) los casos de estudio con la población general como población control, tampoco se encontró un riesgo de carcinogénico al ser expuestos solamente a la terapia UVB-BE. Se destaca que aquellos pacientes que presentaron tumores tipo CBC, fue en los cuales habían recibido terapia PUVA previamente. Los hallazgos evidenciados en este estudio, son muy tranquilizadores, no obstante los investigadores mencionan que parte importante de sus resultados es que fueron muy cuidadosos con el uso de la fototerapia, apegándose a los parámetros recomendados desde un inicio.⁽³⁸⁾

Un estudio publicado en el año 2011, realizado en pacientes coreanos, en el que se estudió el riesgo de cáncer de piel en pacientes expuestos a UVB-BE, caracterizados por ser de fototipos de piel altos III-V, según la escala de Fitzpatrick. Un total de 445 pacientes con un tiempo de seguimiento máximo de 11 años a partir del año 1998,

en los cuales, sólo un paciente desarrolló un CBC a los cuatro meses después de iniciado el tratamiento (este paciente había recibido terapia PUVA previamente).⁽⁴³⁾

Los investigadores recalcan dentro de su discusión, que este es el primer estudio que toma en cuenta pacientes con fototipo de piel altos, ya que los estudios previos habían sido realizados en Alemania, Norte de Irlanda y Escocia con pacientes caucásicos. Además del corto tiempo y la población estudiada pequeña, de este estudio, los resultados muestran que la fototerapia con UVB-BE es relativamente seguro.⁽⁴³⁾

Recientemente, en un estudio publicado en el año 2016, realizado en Italia, en donde se incluyeron a 92 pacientes psoriáticos, expuestos a terapia PUVA y/o UVB-BE, desde los años 1985 al 2013, mostró que los pacientes que recibieron terapia UVB-BE, con un seguimiento promedio de 7.9 años y particularmente aquellos que recibieron más de 200 sesiones, presentaron un aumento en el desarrollo de CDPNM y MM, con una incidencia del 12% de 50 pacientes expuestos. Ninguno de los pacientes expuestos a menos de 200 sesiones desarrolló CDPNM, pero sólo uno tuvo un MM (a la sesión número 102) nueve años después de haber iniciado el tratamiento. Dentro del grupo de pacientes que fueron expuestos a más de 200 sesiones, presentaron cuatro CBC en dos pacientes (uno de ellos con tres CBC y el otro con

uno) después de cuatro y 18 años de seguimiento respectivamente. Otro paciente masculino presentó siete carcinomas espinocelulares (CEC) y cinco CBC diagnosticados después de 15 años desde la primera sesión. Un paciente presentó un CEC y un MM después de siete años de tratamiento entre otros; además, se describe que todos los pacientes que desarrollaron cáncer de piel eran fototipos de piel tipo III y IV.⁽²⁵⁾

Un estudio observacional retrospectivo en donde se escogió 474 pacientes que habían recibido tratamiento con UVB-BE de cuerpo completo entre 2002 y 2016 en la Unidad de Fotobiología y Fototerapia del Hospital General Universitario y Politécnico la Fe, en España, los investigadores concluyeron que la fototerapia UVB-BE no parece asociarse con un riesgo aumentado de cáncer cutáneo no melanoma.⁽³¹⁾

Uno de los pocos estudios en afirman el riesgo carcinogénico de la fototerapia UVB-BE, trata de un análisis retrospectivo de pacientes que fueron expuestos a este tipo de luz entre enero 1998 y diciembre 2013, realizado en un Hospital Universitario de Bologna, Italia. La población del estudio constaba de 375 individuos, con un período de seguimiento de 6.9 años, la mayoría padecía Psoriasis y Vitiligo. Se diagnosticaron 19 CPNM en 8 pacientes, con un período de latencia de 5.2 años después de la primera irradiación. No se observaron melanomas. Los investigadores concluyeron

que a pesar de ser una muestra pequeña poblacional y corto tiempo de seguimiento, se logró demostrar riesgo de carcinogénesis cutánea con el uso de la Fototerapia UVB-BE, principalmente con el cáncer de queratinocitos, incrementando el riesgo individual de padecer una o varias neoplasias de piel. Ese riesgo no se observó con Melanoma Maligno. ⁽⁴⁴⁾

Ellos mencionan que el 2.1% de los pacientes del estudio desarrollaron CPNM, que es un porcentaje sustancial si se compara con la prevalencia estimada actual en la población general de Europa, sin embargo, estos resultados ser analizados detenidamente ya que se refiere a una población selecta de pacientes que asisten a la consultoría dermatológica. Una de las conclusiones que los investigadores brindan es que la fototerapia debe de ser discontinuada después del diagnóstico de cáncer de piel. ⁽⁴⁴⁾

En el análisis de 12 estudios retrospectivos, realizados en una investigación sobre este tema, se concluye que el riesgo de cáncer de piel en pacientes caucásicos portadores de Psoriasis no sugiere un aumento en desarrollarlo. Además se concluye que en este tipo de pacientes no se encontró un incremento en el riesgo de padecer MM. ⁽³⁰⁾ En comparación con la población no caucásico, también se concluye que no

se logra demostrar incremento en la incidencia de CPNM al ser expuestos con UVB-BE.⁽³⁰⁾

Además, basado en este estudio, parece que tampoco hay diferencia en el riesgo de cáncer de piel entre el uso de UVB-BE y BB-UV sin embargo estos hallazgos deben de ser confirmados posteriormente.⁽³⁰⁾

Aunque se ha demostrado que la monoterapia con UVB es segura hasta la fecha, una alta exposición de UVB en pacientes a los cuales se les había administrado PUVA previamente, puede aumentar el riesgo de cáncer de piel. Se menciona que recibir más de 300 tratamientos de UVB-BE después de la PUVA parece aumentar la incidencia de CPNM, en los genitales externos. Por lo anterior, en pacientes que han sido tratados con PUVA, los médicos deben de tener una mayor vigilancia clínica.^(30,45,46)

La mayoría de los estudios en donde se investiga el riesgo carcinogénico de la fototerapia, fueron realizados en pacientes con psoriasis, sin embargo, en vitiligo es menos la evidencia. En una revisión del tema los investigadores que la relativa protección genética e inmune contra el melanoma y el CPNM en las personas con

vitiligo es reafirmante. Si se desarrollan cánceres de piel, con mayor frecuencia se encuentran en áreas no lesionadas. Los resultados de los estudios analizados siguen sin ser concluyentes, pero permite ser cautelosamente optimistas cuando se habla de del riesgo de cáncer de piel causado por la exposición terapéutica a UVB-BE.⁽⁴⁷⁾

En el 2009 las guías Británicas para el manejo del vitiligo sugieren regímenes de tratamiento para pacientes con tipos de piel I a III no deberían exceder los 200 tratamientos con UVB-BE o 150 tratamientos con PUVA.⁽⁴⁸⁾

CAPITULO III

CONCLUSIONES

3.1 CONCLUSIONES

La descripción de los artículos encontrados en la literatura médica nos muestra que el riesgo carcinogénico con el uso de la fototerapia es controversial, como toda modalidad terapéutica conlleva riesgos y beneficios que deben de tomarse en cuenta al prescribirlos. Los diferentes artículos difieren en sus conclusiones y además son estudios retrospectivos con muestras poblacionales, así como los tiempos de seguimientos no son estadísticamente significativos.

Dentro de las conclusiones que podemos mencionar en nuestra revisión son las siguientes:

1. La poca información científica estadísticamente significativa, ocasiona que las conclusiones clínicas sobre el riesgo carcinogénico de la fototerapia UVB-BE, no sean definitivas.
2. La mayoría de los estudios son retrospectivos, con limitantes tales como muestras poblacionales pequeñas, tiempo de investigaciones relativamente

cortos, datos epidemiológicos (edad, ocupación, exposición solar, tratamientos inmunosupresores previos) no son homogéneos afectando el peso estadístico de los estudios.

3. El riesgo carcinogénico con el uso de la PUVA, si esta bien establecido, lo contrario sucede con el uso de la UVB-BE, dado que es una terapia joven en el arsenal terapéutico (inicia en el año 1980), se necesita más estudios bien elaborados metodológicamente, que logren una mejor evidencia estadísticamente significativa para ser traspalados a los diferentes grupos poblacionales.
4. Aumento del riesgo de CPNM en pacientes caucásicos es mayor cuando estos reciben más de 250 sesiones de terapia PUVA, tanto para pacientes que padecen psoriasis como vitiligo.
5. El riesgo de CPNM con el uso de PUVA terapia sistémica, es mucho mayor para el CEC en comparación con CBC, en donde prácticamente es inexistente.
6. El riesgo de cáncer de piel en pacientes no caucásicos que son expuestos a

PUVA y UVB parece ser muy bajo o incluso inexistente, sin embargo, se recomienda un chequeo dermatológico periódico estricto (mayormente con la PUVA) ante una eventual aparición de una lesión neoplasia. Podría considerarse que este tipo de pacientes tiene el mismo riesgo carcinogénico de la poblacional en general.

7. No existe dosis máximas de sesiones para el uso de la fototerapia UVB-BE, que ayude a limitar dicha exposición, con el fin de evitar el incremento del riesgo de fotocarcinogénesis.

8. El riesgo de melanoma maligno parece ser inexistente tanto para la PUVA como la UVB-BE, sin embargo, se recomienda un chequeo dermatológico periódico estricto (mayormente con la PUVA) ante una eventual aparición de una lesión neoplasia. Podría considerarse que este tipo de pacientes tiene el mismo riesgo carcinogénico de la poblacional en general.

9. El único riesgo carcinogénico encontrado para la fototerapia UVB-BE, fue cuando se recibe más de 300 sesiones en pacientes que previamente habían recibido PUVA terapia sistémica. Dicha incidencia se encontró en un aumento

de CDPNM en genitales.

10. La fototerapia sigue siendo una opción terapéutica segura que puede ser utilizada a largo plazo, junto a una adecuada prescripción de dosis de energía con el fin de evitar efectos adversos en los pacientes expuestos.

CAPITULO IV

RECOMENDACIONES

4.1 RECOMENDACIONES

En base a las conclusiones presentadas anteriormente, se decide dictar las siguientes recomendaciones de nuestra revisión:

1. Diseñar investigaciones con una adecuada muestra poblacional y tiempo de seguimiento largos, así como tomar en cuenta otras variables epidemiológicas como la edad, ocupación laboral, lugar de procedencia, uso de terapias inmunosupresoras (actuales o previas a la fototerapia), entre otras para obtener resultados de mayor peso estadísticos.
2. Diseñar investigaciones clínicas en nuestra población, para determinar el riesgo fotocarcinogénico de los pacientes que son expuestos a fototerapia UVB-BE, ya que la mayoría de los estudios son realizados en otras regiones geográficas y son extrapolados a nuestra población.
3. El número máximo de sesiones con fototerapia UVB-BE en los pacientes psoriáticos y vitiligo que no han sido expuestos a ninguna otra RUV de forma terapéutica aún no está definido, sin embargo, tomando en cuenta nuestra

población no caucásica, este tipo de luz se podría utilizar con seguridad. El número que se plantea como recomendación de esta investigación es de máximo 300 sesiones de fototerapia UVB-BE tanto para los pacientes de pieles claras como oscuras (caucásicos y no caucásicos).

4. El número máximo de sesiones que un paciente caucásico puede recibir de PUVA terapia es de 200 sesiones.
5. El uso de la PUVA en pacientes no caucásicos (predominio de nuestra población) parece ser mínimo o inexistente. Sin embargo, para establecer un número máximo de sesiones en ellos lo establecemos en 200 sesiones.
6. Realizar seguimiento de los pacientes de manera periódica con un médico dermatólogo, para diagnóstico temprano de cáncer de piel, entre cada tres o cuatro meses según lo considere necesario el médico dermatólogo tratante.
7. Insistir en la fotoprotección estricta de los pacientes que son expuestos a fototerapia, tanto con medios físicos y químicos, tal cual se recomienda en las guías clínicas de fotoprotección.

CAPITULO V

BIBLIOGRAFÍA

5.1 BIBLIOGRAFÍA

1. Grzybowski A, Sak J, Pawlikowski J. A brief report on the history of phototherapy. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):532–7.
2. Hönigsmann H. History of phototherapy in dermatology. *Photochem Photobiol Sci*. 2012;12(1):16–21.
3. Roelandts R. The history of phototherapy: Something new under the sun? *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(6):926–30.
4. Editor SIA. *Ultraviolet Light in Human Health , Diseases and Environment*. 2017.
5. Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in psoriasis: a review of mechanisms of action. *J Cutan Med Surg [Internet]*. 2013;17(1):6–12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3736829&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
6. Romanhole RC, Ataide JA, Moriel P, Mazzola PG. Update on ultraviolet A and B radiation generated by the sun and artificial lamps and their effects on skin. *Int J Cosmet Sci*. 2015;37(4):366–70.
7. Moura M, Coelho V, Matos TR, Apetato M. The dark side of the light : mechanisms of photocarcinogenesis. *Clin Dermatol [Internet]*. 2016;34(5):563–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.05.022>
8. Matos TR, Sheth V. The symbiosis of phototherapy. *Clin Dermatol [Internet]*. 2016 Sep [cited 2018 Jan 13];34(5):538–47. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X16301353>
9. Vangipuram R, Feldman SR. Ultraviolet phototherapy for cutaneous diseases: A concise review. *Oral Dis*. 2016;22(4):253–9.
10. Nehal KS, Bichakjian CK. Update on Keratinocyte Carcinomas. *N Engl J Med [Internet]*. 2018;379(4):363–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1708701>
11. Reich A, Medrek K. Effects of narrow band UVB (311 nm) irradiation on epidermal cells. *Int J Mol Sci*. 2013;14(4):8456–66.
12. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;195(3):298–308.
13. Nishigori C. Current concept of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol Sci*. 2015;
14. Wolff LAG/ SIK/ BAG/ ASP/ DJL/ K. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. 8ª. 2014. 3100 p.
15. Pena S, Hill D, Feldman SR. Ultraviolet B Phototherapy [Internet]. *Therapy for Severe Psoriasis*. Elsevier; 2016. 17-25 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chtm.2016.07.027>
16. Baron ED, Suggs AK. Introduction to photobiology. *Dermatol Clin [Internet]*. 2014;32(3):255–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2014.03.002>
17. Bulat V, Situm M, Dediol I, Ljubicić I, Bradić L. The mechanisms of action of

- phototherapy in the treatment of the most common dermatoses. *Coll Antropol* [Internet]. 2011;35 Suppl 2:147–51. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=22220423&site=ehost-live>
18. Racz E, Prens EP. Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. *Dermatol Clin* [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Jan 16];33(1):79–89. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733863514001132>
 19. Carrascosa JM, Gardeazábal J, Pérez-ferriols A, Alomar A, Manrique P. Documento de consenso sobre fototerapia : terapias PUVA y UVB de banda estrecha. 2005;96(10):17–40.
 20. Edition F. No Title. Elsevier; 2018.
 21. Gambichler T, Terras S, Kreuter A. Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: Facts and controversies. *Clin Dermatol* [Internet]. 2013;31(4):438–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.011>
 22. Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci*. 2000;23(SUPPL. 1):1–5.
 23. Valejo Coelho MM, Apetato M. The dark side of the light: Phototherapy adverse effects. *Clin Dermatol* [Internet]. 2016;34(5):556–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.05.005>
 24. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*. 2017;(1):1–8.
 25. Maiorino A, De Simone C, Perino F, Caldarola G, Peris K. Melanoma and non-melanoma skin cancer in psoriatic patients treated with high-dose phototherapy. *J Dermatolog Treat*. 2016;6634(12):1–5.
 26. Young AR. Photocarcinogenicity of psoralens used in PUVA treatment: Present status in mouse and man. *J Photochem Photobiol B Biol*. 1990;6(1–2):237–47.
 27. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A therapy and Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2012;26(SUPPL. 3):22–31.
 28. Ling TC, Clayton TH, Crawley J, Exton LS, Goulden V, Ibbotson S, et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy 2015. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):24–55.
 29. Stern RS. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: A 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2012;66(4):553–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.04.004>
 30. Wang E., Sasaki J.; Nakamura M. KJ. Cutaneous Carcinogenic Risk of Phototherapy: An Updated Comprehensive Review. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2015;1(1).
 31. Ortiz-Salvador JM, Ferrer DS, Saneleuterio-Temporal M, Victoria Martínez AM, Ferriols AP, Vilata Corell JJ, et al. Riesgo de fotocarcinogénesis asociado a la fototerapia UVB-BE. Estudio epidemiológico de un hospital terciario. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2018;(xx):1–6. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.01.001>
32. Pittelkow MR, Perry HO, Muller SA, Maughan WZ, O'Brien PC. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal Tar. A 25-year follow-up study. *Arch Dermatol* [Internet]. 1981 Aug 1 [cited 2018 Jan 31];117(8):465–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7259240>
 33. Bhate SM, Sharpe GR, Marks JM, Shuster S, Departments MR. Prevalence of skin and other cancers in patients with psoriasis. *Dermatology*. 1993;401–5.
 34. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Läärä E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of finnish patients. *J Invest Dermatol*. 2000;114(3):587–90.
 35. Lim JL, Stern RS. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):505–13.
 36. Osmancevic A, Gillstedt M, Wennberg A, Larkö O. The Risk of Skin Cancer in Psoriasis Patients Treated with UVB Therapy. 2014;(6):425–30.
 37. Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol* [Internet]. 2005;44(5):355–60. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15869531
 38. Hearn RMR, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008;
 39. Kunisada M, Kumimoto H, Ishizaki K, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C. Narrow-band UVB induces more carcinogenic skin tumors than broad-band UVB through the formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2007;127(12):2865–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5701001>
 40. Weischer M, Blum A, Eberhard F, Röcken M, Berneburg M. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: A first retrospective study. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(5):370–4.
 41. Man I, Crombie IK, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: Early follow-up data. *Br J Dermatol*. 2005;152(4):7Man, I., Crombie, I. K., Dawe, R. S., Ibbotson, S.
 42. Black RJ, Gavin AT. Photocarcinogenic risk of narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy: Early follow-up data [11]. *Br J Dermatol*. 2006;154(3):566–7.
 43. Jo SJ, Kwon HH, Choi MR, Youn J II. No evidence for increased skin cancer risk in Koreans with skin phototypes III-V treated with narrowband UVB phototherapy. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(1):40–3.
 44. Raone B, Patrizi A, Gurioli C, Gazzola A. Cutaneous carcinogenic risk evaluation in 375 patients treated with narrowband-UVB phototherapy. :0–1.
 45. Sokolova A, Lee A, D Smith S. The Safety and Efficacy of Narrow Band Ultraviolet B Treatment in Dermatology: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(6):501–31.
 46. Norman RA. Clinical Cases in Phototherapy.

47. Rodrigues M. Skin Cancer Risk (Nonmelanoma Skin Cancers/Melanoma) in Vitiligo Patients. *Dermatol Clin* [Internet]. 2017;35(2):129–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2016.11.003>
48. Alghamdi KM, Khurram H, Taïeb A. Survey of dermatologists' phototherapy practices for vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 2012;78(1):74–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22199064>