

Evaluación de tecnologías sanitarias: PUVA en patología dermatológica

PUVA therapy: main dermatology applications

Cortesía del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria: www.iecs.org.ar

Introducción

Varias condiciones dermatológicas frecuentes mejoran con la exposición a rayos ultravioletas. La terapia con psoralenos más luz ultravioleta tipo A (PUVA) es un tipo de fototerapia. Otro tipo de fototerapia con tendencia a competir con PUVA en los últimos años es la terapia de rayos UVB de banda estrecha.

La tecnología

La PUVA se basa en la interacción entre la radiación ultravioleta A y los psoralenos, drogas fotosensibilizantes que inducen reacciones fototóxicas repetidas y controladas en el tejido sensibilizado. Los psoralenos pueden ser aplicados en forma tópica (localizada o generalizada a través de baños) o en forma oral.

Objetivo y métodos

Para evaluar la eficacia y seguridad de la PUVA en las principales indicaciones dermatológicas se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, EMBASE, Cochrane, DARE, NHS EED) en buscadores genéricos de Internet, y en sitios de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y de financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura.

Resultados

Fueron incluidas 18 publicaciones científicas. Resumimos a continuación las de mayor calidad metodológica.

Psoriasis

En su revisión sistemática de 2000, Griffiths y col.¹ analizaron 51 ECCA de diferente calidad metodológica que habían evaluado la fototerapia. Concluyeron que la PUVA (oral y en baños) es efectiva, especialmente cuando se la combina con otros tratamientos; y que hacen falta estudios que comparen la efectividad de estas terapias con la terapia UVB de banda estrecha. En este sentido, dos ECCA que evaluaron 153 pacientes con psoriasis luego de su tratamiento y a los seis meses de concluido, reportaron que la eficacia de la PUVA oral (sola o con acitretina) resultó significativamente mejor o igual de eficaz que la terapia de UVB de banda estrecha.

Vitiligo

En su meta-análisis de 2006, Whitton y col.² (2006) incluyeron 19 ensayos (1350 participantes) y concluyeron que los esteroides tópicos potentes produjeron una mejor repigmentación que la terapia PUVA (RR 4,70; IC95% 1,14 a 19,39), aunque su uso a largo plazo estaría limitado debido a sus efectos adversos. En este sentido, vale destacar que dos ensayos reportaron tasas más elevadas de repigmentación con PUVA que con "placebo más luz solar" (en 79 adultos RR 19,20; IC95% 1,21 a 304,5; y en 50 niños RR 2,29; IC95% 1,14 a 4,58).

Referencia

1. Griffiths C y col. A systematic review of treatments for severe psoriasis. Health Technology Assessment 2000; 4(40).
2. Whitton M y col. Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev 2006(1): CD003263.
3. Marsland A y col. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. Cochrane Database Syst Rev 2006(1): CD001433.
4. Carrascosa J y col. Consensus document on phototherapy: PUVA therapy and narrow-band UVB therapy. Actas Dermosifiliogr 2005; 96(10): 635-58.
5. Rodríguez-Granados M y col. Consensus document on bath-PUVA therapy. The Spanish Photobiology Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr 2007; 98(3): 164-70.
6. Halpern S y col. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group. Br J Dermatol 2000; 142(1): 22-31.
7. Menter A y col. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2008;58(5): 826-50.
8. Grattan C y col. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. Br J Dermatol 2007; 157(6): 1116-23.
9. Alfonso-Trujillo I y col. Psoriasis. Glosario para ensayos clínicos. Dermatol Peru 2007; 17(1): 40-43.
10. Whittaker S y col. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. Br J Dermatol 2003; 149(6): 1095-1107.

Pustulosis palmoplantar crónica

Marsland y col.³ publicaron en 2006 una revisión sistemática que incluyó 23 ensayos de baja calidad metodológica (724 participantes) y reportaron que, comparada con la ausencia de tratamiento, la PUVA es efectiva (RR 2,07; IC95% 1,41 a 3,02) apoyando también sus resultado la PUVA oral combinada con retinoides (comparación con PUVA sola: RR 2,66; IC95% 1,49 a 4,75).

Prurigo subagudo y eccema crónico

También fue más eficaz la PUVA localizada pero con baño, habiendo evaluado sus resultados en 33 pacientes con prurigo subagudo luego de seis semanas de concluido el tratamiento. Un ECCA que evaluó 15 pacientes con eccema crónico de la mano concluyó al finalizar el tratamiento que la terapia PUVA tópica localizada y la terapia de UVB de banda estrecha resultaron igualmente eficaces.

Efectos adversos

El principal efecto adverso es el aumento del riesgo de desarrollar carcinoma epidermoide cutáneo; que se incrementa luego de luego de sobrepasar una dosis total de 1.000 a 1.500 J/cm² (RR 5,6; IC95% 4,4 a 7,1 en hombres; y RR 3,6; IC95% 2,1 a 5 en mujeres). Otros efectos adversos son las reacciones fototóxicas, la hiperpigmentación, la fototoxicidad ocular y la hepatotoxicidad.

Recomendaciones de los consensos de sociedades dermatológicas^{4,5,6,7,8}

PUVA oral en pacientes con: 1) psoriasis con un puntaje PASI de severidad igual o mayor a 10 (que combina la severidad de cuatro parámetros: eritema, infiltración, escamas y superficie afectada⁹); 2) dermatitis atópica o vitiligo resistente a terapia UVB; 3) etapa inicial de linfoma cutáneo de células T¹⁰; 4) erupción polimorfa lumínica resistente a protectores solares.

PUVA tópica en pacientes en quienes sea riesgoso aplicar PUVA oral por su perfil de efectos adversos.

Baño PUVA para psoriasis resistente y para dermatosis crónicas de palmas y plantas, y eventualmente para algunos eccemas.

Para la urticaria, la terapia UVB de banda estrecha sería más prometedora que la PUVA.

Conclusiones

La calidad de la evidencia es variable dependiendo de la patología en cuestión. Hay buen respaldo para su indicación en psoriasis y no tanto en otras condiciones como el vitiligo. Por su menor cantidad de efectos adversos, en algunas patologías en las que su eficacia es equivalente, la terapia UVB de banda estrecha estaría reemplazando a la PUVA. En Argentina, el costo de una sesión de PUVA es de aproximadamente u\$s 12 (febrero 2009).

Resumido de: Pichon-Riviere A, Augustovski F, Aruj P, Bardach A, Calcagno J, Galante J, García Martí S, Glujovsky D, Linetzky B, López A, Regueiro A. PUVA: principales indicaciones en dermatología. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 165, Buenos Aires, Argentina. Abril 2009.

Análisis costo utilidad: un análisis económico que como medida de resultado utiliza alguna variante de años saludables (no solo tiene en cuenta la cantidad de vida sino la calidad, como por ejemplo con los QALYs o DALYs). Entonces, describe cuánto cuestan algunos beneficios adicionales por año de vida saludable (p.ej. coste por un año adicional de vida ajustado por calidad o QALY).

Análisis de sensibilidad: un análisis utilizado para determinar cuán sensibles son los resultados de un estudio o de una revisión sistemática frente a los cambios en la manera como fue realizado. Los análisis de sensibilidad se utilizan para valorar cuán robustos son los resultados en cuanto a las decisiones inciertas o las asunciones relacionadas con los datos y los métodos que se utilizaron.

Años de vida ajustados por calidad: los años de vida ajustados por calidad son una medida de resultados utilizados en evaluaciones económicas, en donde no solo se tiene en cuenta la sobrevida sino que a su vez se tiene en cuenta la calidad de vida con la que esos años se viven. Esta medida va entre 0 y 1, siendo un estado de perfecta salud y cero la muerte.

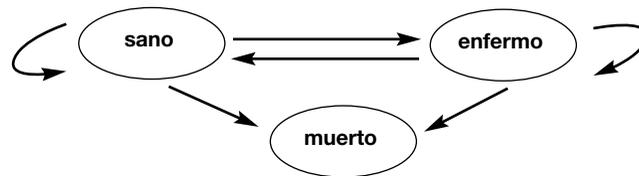
Contaminación: en los ensayos clínicos, la aplicación inadvertida de la intervención que es objeto de evaluación a las personas del grupo control, o bien la incapacidad inadvertida de aplicar la intervención a las personas asignadas al grupo de intervención.

Costo utilidad incremental: la costo utilidad incremental es la medida de resultado utilizada en los estudios de evaluaciones económicas. En esta medida se relaciona la diferencia de efectos observada entre las intervenciones a analizar y se la relaciona con la diferencia de costos entre las mismas. Se interpreta como el costo adicional que hay que pagar para obtener una unidad de medida de efecto al comparar una intervención con otra.

Estudios fase II: segunda etapa en el proceso de desarrollo de una nueva droga en humanos. A menudo se realiza en voluntarios sanos o bien en pacientes voluntarios. Se utilizan fundamentalmente para evaluar ejercicio, toxicidad y dosisóptimas.

Intención de tratar (Intention-to-treat): un análisis de "intención de tratar" es aquel en que los participantes en un ensayo clínico son analizados conforme a la intervención a la que fueron asignados, tanto si la recibieron como si no. Los análisis de intención de tratar están recomendados en la evaluación de la efectividad, puesto que reflejan la falta de cumplimiento y los cambios en el tratamiento que probablemente ocurran cuando la intervención se utilice en la práctica clínica, y a causa del riesgo de sufrir un sesgo de desgaste (attrition bias) si estos participantes se excluyen del análisis.

Modelo de Markov: modelo empleado cuando se requieren complejos cálculos de costos y resultados en grandes cohortes de pacientes. Los pacientes ingresan a diferentes "estados" que representan niveles de salud. Por ejemplo un modelo puede conceptualizar la salud de una población en tres estados: a) sanos; b) enfermos; c) muertos. La transición entre los distintos estados se realiza sólo una vez durante cada ciclo. La longitud de cada ciclo depende de las características de la enfermedad analizada (ciclos de menor duración en enfermedades rápidamente progresivas).



Reducción del Riesgo Relativo (RRR): es una de las formas más comunes de reportar resultados de estudios terapéuticos en la literatura. Reporta el porcentaje de reducción de riesgo del evento en el grupo tratado e incorpora el concepto de cuán frecuente es el evento en la población sometida a la intervención. $RRR = (1 - RR) \times 100$ o $[(\text{riesgo en expuestos} - \text{riesgo en no expuestos}) / \text{riesgo en no expuestos}] \times 100$. Se mide en porcentaje de reducción. En el ejemplo, la $RRR = (1 - 0.6) \times 100 = 40\%$ o $(12\% - 20\%) / 20\% \times 100 = 40\%$. De esta forma la conclusión del estudio será: "En los pacientes con hipertensión moderada a severa que recibieron tratamiento durante 5 años se redujo en un 40 % la incidencia (o el riesgo) de ACV".

Sesgo de anticipación: es el sesgo que se produce al evaluar el momento del diagnóstico de la enfermedad. El nuevo test o estrategia diagnóstica la enfermedad precozmente pero no hay diferencias en el desenlace clínico posterior. Puede resultar que pareciera ser que el nuevo test aumenta la sobrevida cuando simplemente es un diagnóstico precoz sin modificar la sobrevida.

Sesgo de selección: cuando se evalúa la validez de los estudios sobre intervenciones sanitarias, el sesgo de selección se refiere a las diferencias sistemáticas entre los grupos comparados en cuanto al pronóstico o capacidad de respuesta al tratamiento.

Umbral de voluntad de pagar: la voluntad de pagar es un concepto relacionado a las evaluaciones económicas. Es un concepto teórico que se define como el costo que una sociedad o un pagador está dispuesta a pagar para obtener una unidad de beneficio sanitario. Habitualmente se mide en pesos por año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado. De este modo, el resultado de una evaluación económica se compara con este umbral y de este modo se define si la tecnología en cuestión es costo-efectiva (su costoefectividad cae por debajo del umbral) o no (su costoefectividad está por arriba de dicho umbral).