



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

FOTOTERAPIA EN PSORIASIS.
EXPERIENCIA DE 3 AÑOS DE LA UNIDAD DE
FOTOTERAPIA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA
P R E S E N T A :
DRA. ALEJANDRA ROSALES BARBOSA

ASESORES DE TESIS:

DRA. GLADYS LEÓN DORANTES
DR. FERNANDO BLANCAS GONZÁLEZ



MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

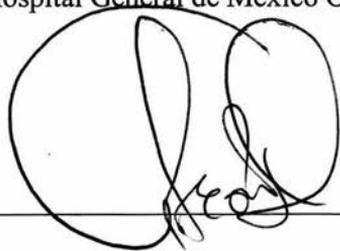
Dr. Eduardo de Anda Becerril

Director de Enseñanza
Hospital General de México, O. D.



Dra. Gladys León Dorantes

Directora de Tesis y Profesora Titular del
Curso de Especialización en Dermatología
Jefa del Servicio de Dermatología
Hospital General de México O. D.



AGRADECIMIENTOS

A mi madre y a toda mi familia por su apoyo incondicional, su amor y paciencia.

A mis maestros: al Dr. Amado Saúl, al Dr. Jorge Peniche, a la Dra. Gladys León, a la Dra. Patricia Mercadillo y al Dr. Enrique Peyro.

Al Dr. Fernando Blancas por toda la ayuda para la realización de este trabajo.

Al MC Alexando Bonifaz, al Dr. Antonio Sanabria, al Dr. Leonel Fierro, a la Dra. Griselda Montes de Oca y a la Dra. Ivonne Arellano que me han brindado su amistad y conocimientos.

A mis compañeros de generación: a Lupis, a Pao y a Fer, por haberme permitido ser parte de sus vidas.

A todo el personal de Micología: a Marco, Javier, Arturo, Israel, Jonathan, Karla e Ileri, por su amistad.

Y por último, a los pacientes con psoriasis que nos permiten continuar con ellos en la búsqueda de una mejor calidad de vida

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
III.	MARCO TEÓRICO	
	FOTOTERAPIA	
	1) DEFINICIÓN.....	9
	2) HISTORIA.....	9
	• Helioterapia	
	• Fototerapia con luz ultravioleta B	
	• Fotoquimioterapia	
	3) MODALIDADES.....	14
	• Fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis	
	• Fototerapia UVA-I	
	• Climatoterapia y balneofototerapia	
	• Terapia fotodinámica	
	• Fototerapia con luz azul y roja	
	• Fototerapia con láser	
	4) ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO.....	19
	5) GENERALIDADES DE LOS EFECTOS FOTOBiolÓGICOS.....	20
	6) FOTOTERAPIA CON LUZ ULTRAVIOLETA B EN PSORIASIS.....	22
	7) FOTOQUIMIOTERAPIA EN PSORIASIS.....	33
	8) TERAPIA COMBINADA.....	47

9) COSTO DEL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS.....	51
IV. DESARROLLO DEL ESTUDIO	
a) JUSTIFICACIÓN.....	52
b) OBJETIVO GENERAL.....	52
c) OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	52
d) MATERIAL Y METODOLOGÍA.....	53
e) ANÁLISIS.....	53
f) RESULTADOS.....	53
V. DISCUSIÓN.....	71
VI. CONCLUSIONES.....	72
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	74

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La psoriasis es una enfermedad crónica que afecta del 2-5% de la población caucásica y corresponde al 1.3% de la consulta dermatológica. A pesar de contar con numerosas opciones terapéuticas ninguna es totalmente eficaz. La fototerapia se define como el empleo de luz no ionizante con fines terapéuticos y constituye una opción de tratamiento esencial para los pacientes con psoriasis de moderada a severa. El refinamiento de las fuentes de luz artificial ha permitido administrar diferentes modalidades de tratamiento con luz de longitud de onda específica que actúa directamente sobre las vías del sistema inmune cutáneo. La fotoquimioterapia y la fototerapia con luz ultravioleta B (UVB) son las modalidades más empleadas, ya sea como monoterapia o combinada con otros agentes. En la literatura mundial se ha demostrado la eficacia de la fototerapia en la psoriasis, sin embargo, en la población mexicana no se ha documentado.

OBJETIVO: Conocer los aspectos epidemiológicos y clínicos de pacientes mexicanos con psoriasis tratados con fototerapia, así como la eficacia y seguridad de las diversas modalidades administradas.

DISEÑO: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal.

MATERIAL Y MÉTODO: Se revisó el historial de los pacientes de psoriasis de la Unidad de Fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital General de México durante el período comprendido entre marzo de 2001 a agosto de 2004. De los expedientes clínicos se registraron la edad, el sexo, la variedad clínica, el tiempo de evolución, el fototipo, los tratamientos previos, las enfermedades concomitantes, los antecedentes familiares de psoriasis y la indicación médica de fototerapia. De las hojas de fototerapia se obtuvo la modalidad administrada, la severidad de la enfermedad previa, durante y al finalizar el tratamiento medida por el PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), el número de sesiones y semanas de fototerapia administradas, la dosis inicial, la dosis máxima y la dosis acumulada de radiación, así como los efectos adversos presentados.

ANÁLISIS: Los datos obtenidos se analizaron mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión.

RESULTADOS: Se revisaron 104 expedientes clínicos de pacientes tratados durante un período de 3 años. La psoriasis constituyó la segunda causa de tratamiento (29%) en la Unidad de Fototerapia. Existe un predominio por el sexo masculino (64%) en

una proporción 1.8:1. La variedad clínica más frecuente fue la psoriasis en placas (74%) y el 8.9% de los pacientes presentaban artritis psoriásica. Los antecedentes familiares de primer y segundo grado se presentaron en 11.4% de los casos. El mayor número de pacientes perteneció a la sexta década de la vida. El fototipo más frecuente fue el III (52.9%). El promedio del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 14 años. Todos los pacientes habían empleado tratamientos previos tópicos y sistémicos, los más frecuentes fueron los queratolíticos (69.2%) y el metotrexate (69.2%), seguidos del alquitrán de hulla (67.3%). La enfermedad concomitante más frecuente fue la hipertensión arterial (25%) y la principal indicación de fototerapia fue la ausencia de respuesta a tratamiento sistémico (63%). La modalidad de tratamiento más empleada fue la terapia combinada de luz UVB de banda angosta (NBUVB) con metotrexate (51%)

CONCLUSIONES: Al comparar la fotoquimioterapia con la NBUVB, la primera ofrece un aclaramiento más rápido de las lesiones, sin embargo, la mejoría es equivalente y la NBUVB es mejor tolerada. Las terapias combinadas con NBUVB ofrecen una menor dosis acumulada de luz ultravioleta. La terapia que brinda el aclaramiento más rápido es la NBUVB-metotrexate. La NBUVB-derivados de la vitamina D es la más lenta para la resolución de las placas. En general, las diversas modalidades de fototerapia ofrecen una mejoría mayor al 75% en el 70-100% de los casos, las dosis y número de sesiones no difieren de las reportadas en la literatura. La fototerapia es un tratamiento bien tolerado, los efectos adversos fueron raros y son más frecuentes con la fotoquimioterapia.

II. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica recidivante de causa desconocida constituida por placas eritematoescamosas que afectan diversas partes del cuerpo.¹⁻³ Tiene patrón poligénico y multifactorial, se caracteriza por la hiperproliferación descontrolada de los queratinocitos y por su relación con factores inmunológicos complejos. Se relaciona con múltiples antígenos clase I (HLA-B13, -B37, -Bw57, -Cw6 y -Cw7) y clase II (HLA-DR7 y -DR4), así como se han identificado locus de susceptibilidad en los cromosomas 1, 6 y 17.⁴⁻⁵

Tiene una distribución mundial pero es más común en la población caucásica y afecta del 2-5% de la población occidental. En el 2002, en el Hospital General de México constituyó el 1.3% de la consulta dermatológica.³

En cuanto al género, en la literatura sólo se reporta predominio por el sexo masculino en algunas regiones como el Sur de Arabia y África. En el Hospital General de México predomina en el sexo masculino con una relación 2:1.³ Se presenta a cualquier edad pero es más frecuente en adultos jóvenes con un pico de incidencia entre la 3ª y 4ª década de la vida. Cerca de un tercio de los pacientes tiene una psoriasis de moderada a severa. Con respecto al tratamiento a pesar de contar con numerosas opciones ninguna es eficaz.

Desde la antigüedad se sabe que el sol tiene propiedades terapéuticas, diversos padecimientos cutáneos mejoran con la exposición a la luz solar, sin embargo, la variabilidad estacional, geográfica y climática de la radiación limita su eficacia. La fototerapia moderna nació a principios del siglo XX, su desarrollo se debe a la disponibilidad de fuentes artificiales perfeccionadas que permiten emitir luz con longitud de onda específica a dosis adecuadas.

Actualmente, la fototerapia es una opción terapéutica esencial para los pacientes con psoriasis de moderada a severa. Se ha demostrado a nivel mundial su eficacia, sin embargo, en México no existen estudios que la corroboren.

III. MARCO TEÓRICO

FOTOTERAPIA

1) DEFINICIÓN

La fototerapia se define como el uso de radiación no ionizante con fines terapéuticos.⁶

2) HISTORIA

La historia de la fototerapia puede dividirse en dos etapas, la primera denominada helioterapia con la aplicación de luz solar natural y la segunda, que corresponde con tal a la fototerapia con el empleo de fuentes de luz artificial.

Helioterapia

Los egipcios adoraban a RA, dios del sol de donde proviene el término radiación y los griegos veneraban a Helios, dios de la luz que conducía el sol como un carro a través del cielo, de donde surge el término helioterapia.⁷

La helioterapia fue empleada por primera vez por los griegos hace más de 3,000 años, ellos exponían su cuerpo al sol en un lugar llamado “arenaria” destinado para tales fines. Herodoto médico del siglo II a. C., es considerado el padre de la helioterapia, él pensaba que tomar el sol era necesario para recuperar la salud.

En siglos posteriores existen casos anecdóticos en países como Egipto, Grecia y Roma, por ejemplo, el médico de Napoleón, en una campaña durante 1798 notó que las úlceras traumáticas curaban más rápido después de la exposición solar. A finales del siglo XVIII se describieron los efectos del sol en el raquitismo. En 1815, Cauvin describió “el efecto curativo de la luz solar en la escrofulodermia, el raquitismo, el escorbuto, el reumatismo, la parálisis, las inflamaciones, la hidropesía y la debilidad muscular”.

Pero fue hasta la segunda mitad del siglo XIX que resurgió un mayor interés por el empleo de la helioterapia. Rikli (1855) construyó un centro termal en Eslovenia para la administración de helioterapia. Downes y Blunt (1877) demostraron que la luz solar podía matar al bacilo del ántrax. Palm (1890) en Edimburgo, publicó sus trabajos en el raquitismo y en este mismo año, König dió a conocer sus resultados en Berlín sobre el tratamiento de la tuberculosis peritoneal.

A principios del siglo XX, Rollier (1903) en Suiza, inauguró el primer hospital dedicado al tratamiento de la tuberculosis y el raquitismo con helioterapia, con los resultados publicó su libro en francés (1914), *La cure du Soleil*. Bernhard (1904) en Suiza y Casanouve-Soulé (1905) en Francia, emplearon la helioterapia para el tratamiento de las úlceras cutáneas, incluso este último publicó su tesis sobre el tema y fue una modalidad de tratamiento durante la Primera Guerra Mundial (1914-1918). Posteriormente, Saleeby (1922) en Inglaterra, se convirtió en un promotor de la helioterapia, fundó el Comité de Luz Solar y el Departamento de Luz en el Hospital de Londres, sin embargo, el rechazo de los médicos de la época fue evidente. En 1923, se publicó la traducción inglesa del libro de Rollier bajo el título *Helioterapia*. Desde entonces hasta 1946 con el advenimiento de agentes tuberculostáticos la helioterapia fue un tratamiento muy popular de la tuberculosis.

Fototerapia con luz UVB

La fototerapia moderna con luz ultravioleta nació en 1893, cuando Niels Finsen utilizó luz solar filtrada para el tratamiento del lupus vulgar.⁸⁻⁹ Un año después en Alemania, Lahmann fue el primero en construir una fuente de luz artificial. El primer libro sobre fototerapia probablemente es *Die Heilkraft des Lichtes*, de Willibald Gebhardt publicado en 1898, donde se describen las indicaciones, los métodos y el equipamiento necesario para su administración. Las principales indicaciones de la época eran el lupus vulgar, el acné, la psoriasis, el prurigo, la sífilis, la lepra y la pelagra; la dificultad era la baja potencia de las lámparas con que se contaba.

En 1901, Finsen publicó sus resultados del tratamiento del lupus vulgar con dosis concentradas de luz UV proveniente de lámparas de carbono, por su trabajo recibió el Premio Nobel de Medicina en 1903 y es el único dermatólogo que ha sido galardonado con este premio. De noviembre de 1895 a marzo de 1903, más de 950 casos de lupus vulgar fueron tratados en su instituto. Además, escribió el primer libro francés sobre fototerapia (1903).

Durante la Primera Guerra Mundial sólo algunos países administraban fototerapia para el tratamiento de las úlceras cutáneas. Fue hasta 1919, que la fototerapia se convirtió en un tratamiento establecido para el raquitismo gracias a los esfuerzos de Huldshinky en Berlín y Hess en Nueva York.

El impulso y desarrollo de la fototerapia inició en 1923 y su historia va de la mano con el tratamiento de la psoriasis como se comentará más adelante. A partir de 1978 se emplearon lámparas de luz UVB de amplio espectro (TL-12) que administran luz con longitud de onda entre 280-320 nanómetros (nm) con poca eficacia y desde 1980 hasta la actualidad, se emplean las lámparas UVB de banda angosta o TL-01 que es mucho más efectiva con menos efectos adversos.

Además de la psoriasis otras enfermedades cutáneas han sido tratadas exitosamente con luz UVB de banda angosta (Cuadro 1).¹⁰⁻¹¹ Algunos casos de foliculitis eosinofílica han sido tratados con luz UVB de banda amplia, pero debido a que son casos aislados no existen guías de tratamiento establecidas.¹²⁻¹³

Las indicaciones actuales de la fototerapia UVB según la Academia Americana de Dermatología son: la psoriasis, el eccema, las fotodermatosis, el prurito, la pitiriasis rosada, el liquen plano, la pitiriasis liquenoide, el acné, la parapsoriasis y las erupciones pruriginosas en pacientes HIV.⁶ Para la NBUVB, sólo en la psoriasis y en la dermatitis atópica existen estudios que comprueban su eficacia. En la erupción polimorfa lumínica un estudio comparativo muestra eficacia similar a la fotoquimioterapia; en la dermatitis seborreica y en la micosis fungoide existen estudios no controlados.^{10, 14-16} Para el resto de las enfermedades inflamatorias y el vitiligo se requiere confirmar su eficacia y establecer las guías de manejo.¹⁷

Cuadro 1. Enfermedades cutáneas tratadas con NBUVB

Hidroa vacciniforme
Prurito actínico
Protoporfiria eritropoyética
Dermatitis pustulosa subcórnea
Alopecia areata
Granuloma anular
Dermatosis perforantes adquiridas
Pitiriasis rubra pilar
Prurigo nodular

Fotoquimioterapia

La fotoquimioterapia o PUVA-terapia consiste en la administración de luz ultravioleta A (UVA) con psoraleno. Los psoralenos son furocumarinas tricíclicas que se han utilizado durante siglos en el tratamiento del vitiligo, desde la antigüedad los herboristas hindúes y egipcios los aplicaban tópicamente con posterior exposición solar. Se encuentran en gran número de plantas y se han producido sintéticamente. Tienen efecto terapéutico sólo si se agrega luz UVA. En 1834, Kal Brunner aisló del aceite del bergamot el 5-metoxipsoraleno (5-MOP) anteriormente denominado bergapteno.¹⁸ Pero fue hasta el siglo XX que adquirieron importancia clínica, Fahmy y colaboradores (1947) extrajeron de plantas el 8-metoxipsoraleno (8-MOP) y el 5-MOP.¹⁹ En 1960, se desarrolló un psoraleno sintético tópico: el 5-trimetilpsoraleno (5-TMP).

En la medicina moderna (1948) los primeros estudios clínicos de PUVA-terapia fueron desarrollados en pacientes con vitiligo con un psoraleno extraído de la planta *Ammi majus Linn* que contenía 8-MOP.²⁰ Fulton y cols (1969) dieron a conocer la interacción del psoraleno 8-MOP tópico con la luz UVA.

Desde entonces, la fotoquimioterapia ha sido aplicada en diversas enfermedades cutáneas. En 1951, se utilizó para el tratamiento de la psoriasis como se comentará posteriormente. Rollier y Warcewski (1974) utilizaron psoraleno y exposición a la luz solar para la alopecia areata y en 1978, PUVA con psoraleno tópico.²¹⁻²² El primer reporte de fotoquimioterapia en micosis fungoide data de 1976.

Las indicaciones actuales de la fotoquimioterapia de acuerdo a la Academia Americana de Dermatología se muestran en el cuadro 2. Existen otras enfermedades cutáneas tratadas con PUVA, sin embargo, debido a que son pocos casos no existen líneas de manejo establecidas (Cuadro 3).^{6, 22-23}

Cuadro 2. Indicaciones de fotoquimioterapia (AAD)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Psoriasis ▪ Micosis fungoide ▪ Vitiligo ▪ Eccema ▪ Fotodermatitis ▪ Liquen plano ▪ Pityriasis liquenoide ▪ Parapsoriasis ▪ Prurito relacionado con HIV y con otras enfermedades ▪ Alopecia areata. |
|---|

Cuadro 3. Reportes de caso tratados con PUVA

- Papulosis linfomatoide
- Pitiriasis rubra pilar
- Hidroa vacciniiforme
- Protoporfiria eritropoyética
- Esclerodermia localizada y sistemica
- Dermatitis solar
- Dermatitis purpúrica pigmentada
- Escleromixedema
- Granuloma facial
- Granuloma anular
- Urticaria pigmentosa
- Enfermedad injerto contra huésped
- Pitiriasis liquenoide
- Prurigo nodular
- Dermatitis herpetiforme
- Histiocitosis X
- Sarcoidosis
- Impétigo herpetiforme
- Distrofia de las 20 uñas
- Síndrome hipereosinofílico.

3) MODALIDADES

Además de la terapia con PUVA y con luz UVB, han surgido otras modalidades desde finales del siglo pasado (Cuadro 4), sin embargo, todavía no son aceptadas formalmente, debido a que falta determinar sus indicaciones y los protocolos adecuados. Sus características generales se describen a continuación.

Cuadro 4. Modalidades de fototerapia.

<p>a) Fotoquimioterapia (PUVA-terapia): Emplea químicos fotosensibilizantes (psoralenos) en conjunto con luz UVA proveniente de fuentes artificiales de luz. Se divide a su vez en dos tipos de acuerdo a la forma de administración del psoraleno:</p> <p>A) PUVA-terapia con psoraleno oral</p> <p>B) PUVA-terapia con psoraleno tópico, BALNEOPUVA o baños PUVA. A su vez tiene varias modalidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> > Todo el cuerpo > Localizado > Inmersión > Tintura <p>b) Fototerapia UVA-I. Utiliza luz ultravioleta A de 340-400 nm a dosis altas.</p> <p>c) Fototerapia UVA-II. Es la administración de luz UVA de 320-340 nm</p> <p>d) Fototerapia con radiación UVB. Dentro de la que se incluye:</p> <p>A) UVB de banda amplia o convencional o TL-12 (280-320 nm)</p> <p>B) UVB de banda angosta, estrecha, UVB selectiva, UVB-1, o TL-01 (311-313 nm)</p> <p>e) PUVB. Combina luz UVB con psoraleno</p> <p>f) Climatoterapia. Forma empírica que combina baños con agua salada y exposición a la luz solar natural.</p> <p>g) Balneofototerapia. Combina los baños de agua salada con luz UVB</p> <p>h) Láser</p> <p>A) Láser excimer que emite luz con longitud de onda de 308 nm</p> <p>B) Láser con luz ultravioleta enriquecida entre 300 y 320 nm</p> <p>i) Fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis. Consiste en la irradiación extracorpórea de fracciones de sangre con luz UVA en presencia de psoraleno.</p> <p>j) Terapia fotodinámica con luz visible. Es la aplicación de fotosensibilizante tópico o sistémico con irradiación de luz visible que activa el medicamento.</p>

Fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis.

Surgió en 1987 como alternativa terapéutica para el síndrome de Sezary. Consiste en la irradiación extracorpórea de fracciones de sangre en presencia de 8-MOP.²⁵ Los resultados iniciales han sido satisfactorios sobre todo en pacientes que no responden a terapias convencionales. Posteriormente se han realizado estudios en otras patologías como la esclerosis sistémica, el pénfigo vulgar, la artritis reumatoide, el lupus

eritematoso, la dermatomiositis, la dermatitis atópica, la alopecia areata, el rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos y la reacción injerto contra huésped, sin embargo, la mayoría son estudios no controlados. Para la psoriasis sólo ha sido utilizada en las formas eritrodérmica, pustulosa y en la artritis psoriásica en casos aislados.²⁶

El método consiste en la administración de psoraleno oral (8-MOP) al paciente dos horas previas al procedimiento. Posteriormente se le extraen fracciones de sangre que se ingresan al aparato de fotoféresis, extrayendo la fracción leucocitaria y el plasma que contienen el psoraleno. Estas fracciones se exponen a luz UVA a medida que van fluyendo antes de retornar al paciente. De este modo, el 8-MOP es fotoactivado en el torrente sanguíneo y produce efectos clínicos e inmunológicos en los linfocitos circulantes durante la difusión a los tejidos corporales. Los protocolos de tratamiento se administran en dos días consecutivos a intervalos de 3 a 4 semanas. En un futuro se requiere mejorar el método de administración y establecer las guías de tratamiento.

Fototerapia con UVA-I.

Disponible desde 1981 como una herramienta diagnóstica para la erupción lumínica polimorfa y como pruebas de fotoparche, pero fue hasta 1992 que Krutmann y Schopf la administraron a altas dosis (130 J/cm^2) para el tratamiento de la dermatitis atópica.²⁷⁻²⁹ Posteriormente, ha sido empleada en otras enfermedades (cuadro 5), incluso para el lupus eritematoso aunque a dosis menores.³⁰⁻³¹ En la actualidad no ha sido aceptada formalmente. Su efecto terapéutico se atribuye a la apoptosis de los linfocitos T, la reducción del número de las células de Langerhans y mastocitos, al incremento en la producción de colagenasa y al aumento en la fotoprotección natural. En la psoriasis, se han realizado pocos estudios, comparándola con NBUVB y ha demostrado eficacia similar. Incluso se ha empleado en pacientes HIV sugiriendo que la UVA-I no promueve la activación del virus. De todas las patologías, tal vez la más prometedora sea la esclerodermia localizada que aún no cuenta con un tratamiento eficaz. En un futuro esta por determinarse su eficacia así como sus indicaciones.³²

Cuadro 5. Padecimientos tratados con UVA-1

Esclerodermia localizada y sistémica	Mastocitosis cutánea
Psoriasis	Síndrome hipereosinofílico
Lupus eritematoso	Liquen escleroso extragenital
Pitiriasis liquenoide	Pitiriasis rubra pilar
Granuloma anular	Cicatrices queloides
Erupción polimorfa lumínica	Alopecia areata
Linfoma cutáneo de células T	Liquen plano
Mucinosis folicular	Síndrome POEMS
	Dermatitis por contacto

Climatoterapia y balneofototerapia

La climatoterapia es la forma empírica que combina baños con agua salada y exposición a luz solar natural. Posteriormente, en el mar Muerto se documentó la eficacia de agua salada a altas concentraciones (>20%) combinada con luz UVB (balneofototerapia) para el tratamiento de la psoriasis, aunque los resultados de estudios recientes no ofrecen es mejor que la monoterapia con UVB y el 50% presenta recaída dentro del primer mes.³³⁻³⁵ En Europa, se han creado este tipo de centros de tratamiento. Un posible mecanismo de acción es la disolución de los mediadores quimiotácticos y proinflamatorios como las citocinas y la elastasa, incluso se ha encontrado efecto antiinflamatorio de los iones de magnesio. In vitro, produce efectos inmunomoduladores sobre linfocitos, células de Langerhans e IL-2.

Terapia fotodinámica.

Es la excitación con luz visible de fotosensibilizadores, principalmente porfirinas que en presencia de oxígeno forman especies reactivas con efecto citotóxico directo e indirecto. El sensibilizante puede ser administrado de manera tópica o sistémica. En 1904, von Tappeiner y Jodblauer acuñaron el término y el siguiente año emplearon una solución de eosina al 5% y exposición a luz artificial para el tratamiento de tumores cutáneos, condilomas acuminados y lupus vulgar. Figge (1948) encontró que la hematoporfirina se concentraba en tejido neoplásico, embrionario y traumatizado. En 1937, se reportaron resultados exitosos en el manejo de la psoriasis con sensibilizante sistémico. Dougherty y cols. (1978) realizaron un estudio sistematizado en neoplasias.³⁶

Desde entonces, se han realizado numerosas investigaciones en neoplasias y padecimientos no oncológicos como la aterosclerosis y artritis reumatoide. Actualmente, es una opción terapéutica comprobada en neoplasias internas. Las indicaciones potenciales en dermatosis cutáneas oncológicas y no oncológicas aparecen en el cuadro 6.³⁷⁻⁴⁵

Las sustancias disponibles para administración sistémica son dos, el primero el Photofrin, que contiene una mezcla de éteres y ésteres de hematoporfirina, pero tiene una selectividad baja para tumores cutáneos y produce una fotosensibilidad prolongada que incluso puede durar semanas y causar fotoreacciones accidentales severas. El segundo, el anillo A monoacídico derivado de la benzoporfirina (BPD-MA) es mejor debido a que produce una fotosensibilidad menor a 72 horas. El sensibilizante tópico más utilizado es el ácido 5-aminolevulínico (ALA) que es un metabolito del grupo hem, tiene una selectividad elevada y su concentración depende del estado metabólico del tejido a tratar.

La penetración de la luz es de 3 mm, por lo que sólo es útil en lesiones superficiales. El rango de absorción máxima se ubica entre los 600-700 nm con un pico alrededor de los 630 nm. Las fuentes de luz más adecuadas son el láser de colorante con bomba de argón (630 nm) o de vapor de oro (629 nm). Otras alternativas son los proyectores equipados con filtros rojos o azules y el láser de luz pulsada. La dosis de luz depende del fotosensibilizador y de la dermatosis.

Para la psoriasis se han realizado pocos estudios tanto con terapia tópica como sistémica. En la primera con aplicación de ALA del 10 al 30% y una dosis de 10 a 150 J/cm². Con la terapia sistémica se está investigando la eficacia del BPD-MA junto con luz de longitud de onda de 690 nm a una dosis de 75 J/cm², en la fase I del estudio han remitido las placas con un solo tratamiento, el período de observación ha sido de 60 días.⁴⁶⁻⁴⁷

La terapia fotodinámica aún no ha sido aprobada para el manejo de la psoriasis, resultaría útil sobre todo en casos recalcitrantes. Es un área de investigación potencial que requiere de refinamiento y de la búsqueda de fotosensibilizantes más específicos.

Cuadro 6. Indicaciones potenciales de la terapia fotodinámica en la Dermatología

Oncológicas	No oncológicas
<ul style="list-style-type: none"> • Malformaciones vasculares • Queratosis actínica • Carcinoma basocelular superficial y nodular • Enfermedad de Bowen • Carcinoma epidermoide superficial • Queratoacantoma • Linfoma cutáneo de células T • Queilitis actínica • Síndrome de carcinoma basocelular nevoide • Sarcoma de Kaposi • Melanoma • Enfermedad de Paget extramamaria • Metástasis cutáneas 	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis • Epidermodisplasia verruciforme • Condilomas acuminados • Molusco contagioso en pacientes HIV • Acné nódulo-quístico • Hidradenitis supurativa • Alopecia areata • Hirsutismo • Fotorejuvenecimiento • Micosis superficiales

Fototerapia con luz azul (415 nm) y luz roja (660 nm).

Ha sido utilizada para el tratamiento del acné, debido a que *P. acnes* produce porfirinas que absorben la energía lumínica tanto del espectro ultravioleta como de la luz azul produciendo radicales libres y la destrucción de las bacterias. La luz roja puede tener además un efecto antiinflamatorio.⁴⁸ La combinación de ambos tipos de radiación ha mostrado ser superior con mínimos efectos adversos.⁴⁹

Fototerapia con láser

El avance más reciente en fototerapia es el uso de láser con luz UV de longitud de onda específica o con luz enriquecida. El mejor ejemplo es el láser excimer UVB de 308 nm que inicialmente fue utilizado para el tratamiento de tumores cutáneos y de tatuajes. El primer reporte de su empleo en psoriasis fue en 1997 por Bónis y cols.⁵⁰⁻⁵¹ Se ha demostrado su eficacia pero falta determinar el protocolo más adecuado y la duración de la remisión. Los estudios reportan que ofrece una remisión más prolongada, con un menor número de sesiones y de dosis acumulada en comparación con la NBUVB. El inconveniente es no poder utilizarlo en casos con afección corporal extensa.⁵²⁻⁵⁶

Otro aparato de láser emite luz UVB de banda angosta con un rango efectivo entre 300 a 320 nm. Contiene una fuente de luz filamentosa de alta energía que la libera a través de cables de fibra óptica y permite administrar dosis de luz UV en corto tiempo. En un futuro puede ser una opción en pacientes con placas psoriásicas resistentes a otros tratamientos o localizadas en áreas difíciles de tratar como manos, codos y rodillas.

Aunque la fototerapia es más comúnmente utilizada en Dermatología, las enfermedades cutáneas no son la única indicación de tratamiento. Desde 1958, se utiliza en la hiperbilirrubinemia neonatal y a partir de 1982, se emplea en enfermedades afectivas estacionales, en ambos casos se utiliza luz visible.

4) ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO

La unidad de medición de la energía electromagnética es el nanómetro, que corresponde a 1/1000 de micra. Una micra es la millonésima parte de un metro, es decir, un nanómetro es la billonésima parte de un metro.

El sol emite una amplia gama de radiación que incluye rayos cósmicos, rayos gamma, rayos X (radiación ionizante), el espectro de radiación ultravioleta (RUV), la luz visible, los rayos infrarrojos, microondas y ondas de radio. El 40% de la radiación solar total se localiza por debajo de los 280 nm y es absorbida en la estratosfera. Del total de radiación entre 280 y 3000 nm que llega a la tierra, el 40% es luz infrarroja que se percibe como calor, el 50% es luz visible y sólo el 10% son rayos ultravioleta.

El espectro de luz visible se encuentra entre los 380 nm (violeta) y los 780 nm (roja). La RUV se divide a su vez en rayos A, B y C en función de sus propiedades físicas y fotobiológicas. Del total de rayos UV, el 10% son UVB y el 90% son UVA, la luz ultravioleta C (200-280 nm), también denominada radiación germicida, no llega a la superficie terrestre por el efecto de la capa de ozono. Los rayos UVB (280-320 nm) corresponden al espectro eritematogénico. La radiación UVA (320-400 nm) es 100 a 1000 veces menos eritematogénica que la UVB, que en parte es compensado por su mayor intensidad durante el día y menor variabilidad estacional. Los fotobiólogos dividen a su vez la luz ultravioleta A en dos, la UVA-II (320-340 nm), que está en el límite del espectro eritematogénico y la UVA-I (340-400 nm).

En general, las longitudes de onda más cortas como la UVB y con mayor energía se absorben en la epidermis fundamentalmente y las longitudes de onda larga como la UVA penetran hasta la dermis inferior.

5) GENERALIDADES DE LOS EFECTOS FOTOBIOLOGICOS

Inicialmente se pensaba que el mecanismo de acción de la fototerapia en la psoriasis era exclusivamente su efecto antiproliferativo sobre los queratinocitos, pero posteriormente, se ha determinado que la luz UV actúa sobre los cromóforos de la piel desencadenando una serie de eventos en el sistema inmune cutáneo que también son parte importante de su efecto terapéutico. La mayoría de los efectos inmunomoduladores no son específicos de un tipo de fuente lumínica. Aunque, el espectro UVB posee mayor energía que la UVA su penetración cutánea es más superficial, por lo tanto afecta principalmente la función de los queratinocitos y las células de Langerhans, mientras que la radiación UVA tiene efecto en los fibroblastos, las células dendríticas dérmicas, las células endoteliales, los linfocitos T dérmicos, mastocitos y granulocitos. Los efectos moleculares de la luz UV pueden dividirse en 2 categorías:

- A) La primera, incluye el daño a la membrana celular, la inducción de la transcripción de factores citoplasmáticos, el daño al ADN con la formación de fotoproductos (dímeros de pirimidina) e inhibición transitoria de la proliferación celular.
- B) La segunda, consiste en la modificación directa de las células del sistema inmunológico y en los mecanismos de señalización intracelular e intercelular. Los efectos fotoinmunológicos inducidos por la radiación ultravioleta se dividen a su vez en 3 tipos:

➤ Efectos sobre mediadores solubles

La luz UV induce cambios en la producción de citocinas epidérmicas tanto de las proinflamatorias como de las antiinflamatorias. Induce la producción y secreción de la IL-10, el neuropéptido α -MSH y la prostaglandina E₂ (PGE₂) que ejercen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

➤ **Modula la expresión de moléculas asociadas a la superficie celular.**

Modifica las moléculas de adhesión y los receptores de citocinas, específicamente disminuye la molécula 1 de adhesión intercelular de los queratinocitos (ICAM-1) que juega un papel importante en la generación y mantenimiento de las reacciones inflamatorias e inmunitarias.

➤ **Modula el funcionamiento y la apoptosis de las células del sistema inmunológico.**

Es un punto clave para modular la inflamación cutánea. Produce apoptosis de las células humanas las más sensibles son los linfocitos T; algunos estudios han encontrado que disminuye las células CD4+ y CD8+ circulantes e inhibe la función de las células naturales asesinas.

➤ **Efectos sobre el ácido urocánico (UCA)**

El UCA es un cromóforo e inmunomodular del estrato córneo, su forma natural es el isómero *trans*. La radiación lo transforma a su forma *cis*, dicha isomerización es dosis dependiente hasta que se encuentran en concentraciones iguales, se lleva a cabo entre los 305-341 nm, con un efecto máximo entre los 290-310 nm. El *cis*-UCA modula las interleucinas derivadas de los queratinocitos, inhibe a las células naturales asesinas, estimula la producción de PGE₂; con todo esto promueve un cambio en la producción de citocinas, disminuye las Th-1 e incrementa las Th-2.⁵⁷

6) FOTOTERAPIA UVB Y PSORIASIS

Historia

En 1923, se aplicó por primera vez en la psoriasis. Al principio se administraba sin poder dosificarla adecuadamente en centros de cuidado diario, combinada con petrolato en pacientes que no eran candidatos a tratamientos sistémicos. En 1925, Goeckerman utilizó un tratamiento diario en pacientes hospitalizados con alquitrán de hulla oclusivo las 24 horas, removiéndolo justo antes de la exposición a la luz UV con resolución de las lesiones en 3 a 4 semanas. Los inconvenientes del método eran el costo y el tiempo de hospitalización. Por casi medio siglo, fue la modalidad de fototerapia más popular en Dermatología debido a los excelentes resultados.

Desde el régimen de Goeckerman, fueron hechas varias modificaciones, en 1952, Ingram utilizó antralina y esteroides tópicos con fototerapia UVB y en los años 70's, LeVine, White y Parrish demostraron que la base lubricante era tan efectiva como el alquitrán de hulla.

La fototerapia ofreció mejores resultados a partir de 1978 cuando Wiskemann sugirió el uso de cabinas con lámparas UVB de amplio espectro (Phillips TL-12) y se convirtió en una alternativa a la fotoquimioterapia, pero debido a su menor eficacia nunca se popularizó.

UVB-terapia de banda angosta

Turkel Fisher (1976) demostró que para la psoriasis la longitud de onda de 313 nm era la más efectiva sobre todo a altas dosis.⁵⁸ Sin embargo, fue hasta 1981 que Parish y Jaenicke continuaron esta línea de investigación con diferentes longitudes de onda y observaron una mejor respuesta entre los 311 y 313 nm, además encontraron que las dosis eritematogénicas menores de 300 nm producen un aclaramiento significativo pero con más efectos secundarios.⁵⁹ Estos estudios permitieron diseñar las lámparas Phillips TL-01, que emiten un estrecho margen de radiación entre 311 y 313 nm con un pico menor en torno a los 305 nm, obteniendo una mejor respuesta terapéutica con dosis suberitematogénicas. La aplicación de luz UVB de longitud de onda específica para el espectro de acción en la psoriasis ha sido el hallazgo más importante en la fototerapia en las últimas décadas. El desarrollo de UVB de banda angosta (NBUBV)

ha hecho el tratamiento casi tan efectivo como con la fotoquimioterapia sin los efectos secundarios asociados al psoraleno.

Pronto se realizaron estudios comparándola con la UVB de banda amplia (Cuadro 7). El primer estudio con un grupo significativo de pacientes fue el de Green y cols en 1988 (60), reportando una eficacia similar a la PUVA-terapia. Desde entonces, se han realizado varios estudios que han corroborado su eficacia y superioridad con respecto a la BBUVB.⁶¹⁻⁷⁰ El siguiente paso era compararla con la fotoquimioterapia (Cuadro 8), aunque varios estudios reportan una eficacia similar y mejor tolerancia, la PUVA-terapia brinda mejores resultados en casos severos o recalcitrantes y tiene remisiones más prolongadas.⁷¹⁻⁷⁶ Recientemente, un meta-análisis (77) de estudios controlados concluye que la TL-01 es más efectiva que la BBUVB, debido a que la TL-12 tiene una cantidad importante de luz por debajo de los 290 nm que es menos efectiva. Existen lámparas BBUVB con una pequeña emisión por debajo de los 290 nm, denominada UV-6 y está disponible en Brúcelas y Bélgica, aunque existen pocos estudios al parecer no es superior a la TL-01.

En Europa, la NBUVB es el tratamiento de elección debido a que se tiene más de una década de experiencia, sin embargo, en los Estados Unidos esto ha ocurrido en los últimos años porque hasta 1996 fue posible contar con las lámparas.

Cuadro 7. Comparación entre BBUVB con NBUVB

Autor y año (referencia)	País	Controles	Variedad de Psoriasis	Protocolo (veces/semana)	No. de pacientes		Dosis acumulada (mJ/cm ²)		Resultados	Terapia adyuvante
					NBUVB	BBUVB	NBUVB	BBUVB		
Green, 1988 (60)	Inglaterra	-	Placas y en gotas extensa	-	52	25	-	-	NBUVB más efectiva	Emolientes
Van Weelden, 1988 (61)	Holanda	El mismo paciente, randomizado	Extensa	2	10	10	-	-	NBUVB más efectiva después de 10 tx	Ácido salicílico
Larko, 1989 (62)	Suecia	El mismo paciente, randomizado	Extensa	3-5	29	29	-	-	NB más efectiva en 11 pacientes En 17 pacientes resultados similares	Ninguna
Karvonen, 1989 (63)	Finlandia	El mismo paciente	Placas	-	20	20	-	-	Mejor resultado con NBUVB al final del tratamiento.	Antralina
Karvonen, 1989 (63)	Finlandia	-	Placas	-	17	23	-	-	8 pacientes mejor resultado con NBUVB después de 12 sesiones	Antralina
Picot 1992 (64)	Francia	El mismo paciente, randomizado	Placas y/o Gotas	3	15	15	15, 100	7, 600	NB más efectiva después de 20 sesiones	Ácido salicílico
Storbeck 1993 a (65)	Alemania	El mismo paciente, randomizado	Placas Gotas Eritrodermia	3-5	13	13	10, 933	1, 302	11 pacientes NBUVB más efectiva	Antralina
Storbeck 1993 b (65)	Alemania	El mismo paciente, randomizado	Placas Gotas Eritrodermia	3-5	10	10	14, 682	1, 427	8 pacientes más efectiva NBUVB	Emolientes
Coven 1997 (66)	E. U.	El mismo paciente	Placas	Diario	22	22	-	-	NBUVB más efectiva después de 20 tx	Alquitrán en extremidades
Walters, 1999 (67)	E. U.	El mismo paciente	Placas	3	11	11	14, 100	2, 100	NB más efectiva después de 18 sesiones	Emolientes

Cuadro 8. Estudios comparativos de NBUVB con PUVA

Autor, año (referencia)	País	Controles	Tipo Psoriasis	Protocolo (veces/ semana)	No. pacientes		Sesiones (promedio)		Dosis acumulada (J/cm ²)		Resultados
					NBUVB	PUVA	NBUVB	PUVA	NBUVB	PUVA	
Van Weelden 1990 (71)	Holanda	El mismo paciente	Placas extensa	2	10	10	-	-	-	-	Eficacia similar
Gordon 1999 (73)	Inglaterra	-	Placas	2	51	49	25.3	16.7	35	70.1	PUVA mejor resultado, sólo NBUVB es mejor en placas pequeñas
Tanew 1999 (74)	Austria	El mismo paciente	Placas	3	25	25	15	15	12.7	40.1	PUVA mejor en casos severos
Dawe 2000 (75)	Inglaterra	El mismo paciente		3 NBUVB 2 baños PUVA	28	28	24.5	20			Eficacia similar
Markham 2003 (76)	Irlanda	-	Placas	3 NBUVB 2 PUVA	24	21	25.5	19			Eficacia similar

Fotoquimioterapia UVB-psoraleno

Se ha administrado desde 1993, aunque existen pocos estudios con el empleo de psoraleno y UVB (PUVB) o con UVB de banda angosta (NBPUVB) ha demostrado ser más efectivo que la luz UVB sola. La PUVB semeja los resultados de la fotoquimioterapia e incluso requiere dosis menores de radiación.⁷⁸⁻⁸² Sin embargo, no se ha determinado la carcinogenicidad con esta combinación y se pierde la ventaja de la ausencia de efectos adversos por el empleo de psoraleno.

Efectos fotobiológicos

Sus mecanismos de acción aún no están bien definidos, pero se cree que se lleva a cabo una serie de eventos moleculares posterior a la exposición de la luz UVB.⁸³

a) Efectos directos sobre el ADN nuclear

El ADN es el principal cromóforo y produce varios fotoproductos principalmente dímeros de pirimidina. Al dañar el ADN, inhibe su síntesis con la reducción de la división de los queratinocitos basales. La cantidad de los dímeros se relaciona directamente con el eritema y no difiere entre la NBUVB y la UVB de banda amplia.⁸⁴

b) Efectos en el ciclo celular de los queratinocitos.

La luz UVB aumenta la expresión del gen supresor tumoral p53 involucrado en el ciclo celular y puede ser relevante para acortar el ciclo de los queratinocitos.

c) Supresión de la inmunidad y efectos antiinflamatorios

- Suprime la expresión de receptores ICAM – 1 de los queratinocitos y de moléculas de adhesión de superficie de las células presentadoras de antígenos

- Incrementa la expresión del receptor tipo II de la IL-1 que actúa como señuelo e inhibe la respuesta a esta interleucina. La IL-1 es clave para el proceso inflamatorio cutáneo.
- Induce la producción de IL-4, 6 y 10 que tienen efectos inmunosupresores.
- Deprime la expresión de linfocinas proinflamatorias (tipo 1) provenientes de los linfocitos T tales como la IL-1, 2 y 12, el IFN γ , el FNT α y el factor de crecimiento neural.⁸⁵⁻⁸⁶
- Reduce la actividad de las células asesinas
- Disminuye la proliferación e induce apoptosis de las células T
- Disminuye las células de Langerhans HLA-DR⁺ y CD1⁺ e inhibe su función como células presentadoras de antígenos.

Los resultados de los estudios de los efectos sistémicos de la UVB son contradictorios. Algunos estudios han encontrado que en pacientes inmunocompetentes produce disminución del número de linfocitos T circulantes, incrementa la relación CD4/CD8, reduce la función de los neutrófilos y de las células naturales asesinas, los cuales retornan a su valor normal en 72 horas. Otros estudios no han encontrado cambios en los niveles de las citocinas (IL-10, IL-12, IL-8) dentro de las primeras 24 horas de irradiación. Sin embargo, en casos de presentarse efectos sistémicos no se ha demostrado que tengan importancia clínica.⁸⁷⁻⁹⁰

Protocolos de tratamiento

La luz UVB se administra en milijoules por centímetro cuadrado (mJ/cm²) Para el tratamiento con UVB tanto de banda amplia como de banda angosta, la dosis se determina principalmente por la dosis eritematosa mínima (DEM), que corresponde a la menor dosis de UVB que produce eritema detectable en 24 horas. Algunos autores administran la dosis de acuerdo al fototipo de piel del paciente (Cuadro 9).⁹¹⁻⁹²

Para la terapia con NBUVB los protocolos son similares a los de la luz UVB de banda amplia, sin embargo, existen diferencias importantes: primero, el rango de dosis para producir eritema es más amplio con la NBUVB (400-1800 mJ/cm²) y varía ampliamente entre cada fototipo de piel de Fitzpatrick. La dosis inicial es el 50 al 70% de la DEM y el incremento por sesión es del 20-40% con el eritema como factor limitante (Cuadro 10).⁹³⁻⁹⁴ Protocolos más

agresivos con dosis inicial del 70 al 90% de la DEM no son estadísticamente superiores y se ha demostrado que las dosis menores permiten disminuir la dosis acumulada y la incidencia de efectos secundarios. No se ha determinado la dosis máxima para cada sesión que es un punto por determinarse en el futuro. Con respecto a la frecuencia de las sesiones, oscila entre 2 y 5 por semana. Los estudios comparativos para determinar el método más efectivo no han mostrado diferencia estadísticamente significativa, incluso una pauta de tres sesiones por semana se asocia a una menor incidencia de efectos secundarios y menor dosis acumulada en comparación con los pacientes que reciben cinco sesiones por semana, así como una remisión semejante a la alcanzada con la fotoquimioterapia.⁹⁵ No existen estudios que comparen 2 y 3 sesiones de NBUVB.

En algunos protocolos se emplea la lubricación previa al tratamiento con un emoliente que no absorba la luz, por ejemplo, el aceite mineral que disminuye la reflectancia de la escama y la dispersión de las longitudes de onda e incrementa la transmisión de la luz para acelerar el aclaramiento de las placas. Sin embargo, estudios clínicos no han corroborado estos resultados, incluso el alquitrán, el ácido salicílico y los emolientes pueden actuar como filtros solares.⁹⁶⁻⁹⁸

Cuadro 9. Clasificación del tipo de piel y dosis de BBUVB

Fototipo	Color de piel no expuesta	Límites de DEM (mJ/cm ²)	Sensibilidad a RUV*
I	Blanca	15 – 30	Muy sensible
II	Blanca	25 – 40	Muy sensible
III	Blanca	30 – 50	Sensible
IV	Marrón claro	40 – 60	Moderadamente sensible
V	Marrón	60 – 90	Mínima sensibilidad
VI	Marrón oscuro o negro	90 – 150	Insensible o mínima sensibilidad

*Basado en una exposición a DEM múltiples (6-8 DEM) equivalente a 120 – 180 mJ/cm² de radiación BBUVB

Cuadro 10. Protocolo de tratamiento para NBUVB (95)

1. Determinar la DEM para la dosis inicial 2-3 tratamientos por semana	
2. Tratamiento inicial con el 50 al 70% de la DEM Lubricación antes del tratamiento*	
3. Tratamientos posteriores:	
➤ Si no hay eritema aumentar	20% de la DEM
➤ Con eritema mínimo	Misma dosis
➤ Con eritema asintomático	Posponer tratamiento hasta próxima cita con misma dosis e incrementar 10% en cada visita
➤ Con eritema doloroso	Omitir exposiciones hasta recuperación, reducir dosis a la mitad y seguir posteriormente con 10% en cada visita.

*Resultados contradictorios.

Mantenimiento

Anteriormente se dividía el protocolo de tratamiento en 2 fases: la primera, la fase de aclaramiento o resolución de las placas en un 95% y la segunda, la fase de mantenimiento para disminuir el riesgo de recaída. La fase de mantenimiento consistía en la reducción progresiva de las sesiones en 6 meses, sin embargo, se ha demostrado que no ofrece ventajas e incluso puede incrementar el riesgo de cáncer cutáneo y fotoenvejecimiento.¹⁰⁰ Es preferible mantener la remisión alcanzada con otras opciones terapéuticas.

Resultados

En promedio se requiere de 15 a 20 sesiones de fototerapia de NBUVB son para alcanzar una mejoría mayor del 50%. La duración de la remisión con NBUVB es mayor que la obtenida por BBUVB, 38% de los pacientes tienen una remisión hasta de un año, en comparación con el 5% con la BBUVB. La remisión promedio con luz UVB de banda angosta es de 5 meses.³⁵ En los cuadros 7 y 8 se muestran los estudios más importantes.

Indicaciones

Las indicaciones son:

- 1) Psoriasis en placas de moderada a severa
- 2) Psoriasis refractaria a diversos tratamientos tópicos
- 3) Psoriasis en gotas o en placas generalizada en los que la aplicación de medicamentos tópicos resulta difícil.

Los pacientes con una psoriasis eritrodérmica pueden presentar una exacerbación con UVB.¹⁰⁴⁻¹⁰⁹

Contraindicaciones

En general es una modalidad de tratamiento muy segura y sólo hay dos contraindicaciones absolutas: el xeroderma pigmentoso y el lupus eritematoso. Hay que tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

- En edad pediátrica debe emplearse en casos que no respondan a terapéuticas convencionales y seguir los mismos lineamientos utilizados en los adultos.
- Durante el embarazo y lactancia puede administrarse sin peligro.
- En pacientes geriátricos deben evaluarse los factores de riesgo cardiacos y la posible hipertensión ortostática que puede limitar el tiempo de tratamiento durante el cual el paciente permanece de pie en un entorno caliente y cerrado.
- En pacientes HIV existen algunos casos reportados tratados con BBUVB que desarrollaron sarcoma de Kaposi y progresión de la infección. En estudios experimentales se ha demostrado la activación del gen del HIV-1, sin embargo, se desconoce si tiene efectos clínicos significativos. En un estudio realizado en cinco pacientes con HIV y psoriasis que recibieron tratamiento con UVB, se determinó el número de linfocitos CD4, CD8, microglobulina B2 y del antígeno p24, y no hubo modificaciones estadísticamente significativas en los exámenes de laboratorio, no presentaron infecciones oportunistas ni enfermedades malignas y si mejoraron el PASI. Con lo anterior, se considera que podría existir un mayor riesgo con la radiación UVB que con la PUVA

en el tratamiento con pacientes HIV, por lo tanto, se requiere valorar el riesgo-beneficio y hacer seguimiento clínico e inmunológico de los pacientes que reciban fototerapia UVB. Algunos autores sugieren que es un método seguro siempre y cuando los pacientes sean negativos para el antígeno p24. En resumen, se requiere de más estudios en una población mayor para determinar los efectos tanto a corto como a largo plazo en estos pacientes.¹¹⁰ No existe información disponible del efecto de TL-01 sobre la expresión del virus del HIV.

Efectos adversos

➤ Efectos agudos

- a) El efecto agudo principal de ambas modalidades de luz UVB es el eritema, el cual inicia a las 2 a 6 horas con un máximo entre las 10 a 12 horas y se resuelve en un día. Dosis más altas pueden producir eritema prolongado con edema y vesículas que duran de 72 a 120 horas. Aunque inicialmente se defendía la ventaja de mejor tolerancia con la NBUVB, en la práctica clínica los efectos antes mencionados son frecuentes e incluso más intensos, se presentan entre el 10-94% de los casos dependiendo del régimen de tratamiento. En caso de presentarse se sugiere suspender el tratamiento, interrumpirlo temporalmente o proteger determinadas zonas de la piel.
- b) La UVB junto con UVA producen un bronceado tardío que se inicia en 2 días y dura hasta 14 días.
- c) La xerosis y el prurito son frecuentes y pueden estar relacionadas con la enfermedad de base. Las medidas generales y la aplicación frecuente de emolientes suelen ser suficientes. Es preciso recomendar al paciente evitar exposición adicional a luz solar con el fin de no aumentar la incidencia de complicaciones.
- d) La reactivación de herpes simple ha sido documentada y se deben tomar medidas preventivas en caso de tener historia previa de este padecimiento.
- e) La queratitis y conjuntivitis relacionada con la exposición debe tenerse en cuenta y proteger adecuadamente los ojos durante la radiación.¹⁰

➤ **Efectos crónicos**

La inducción de cambios fotodegenerativos por UVB esta bien establecida. El riesgo carcinogénico de la BBUVB en humanos no esta tan bien definida y es aún controversial, algunos estudios clínicos apoyan que el riesgo de cáncer cutáneo con UVB-terapia es menor comparado con PUVA-terapia. Los reportes iniciales de Pittelkow (111) y Stern (112) no mostraron un incremento significativo, sin embargo, Stern y cols (113) en 1980, encontraron que una exposición mayor de 300 tratamientos de UVB o más de 90 meses de aplicación de alquitrán se tiene un incremento en el riesgo relativo de 4.7 para cáncer cutáneo. Con respecto al carcinoma en genitales existe un riesgo de 4.6 veces. Un meta-análisis realizado en 1999 por Pasker-de Jong y cols (114), no encontró evidencia suficiente para determinar la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma relacionado con fototerapia UVB. Man y cols (115) encontraron sólo un ligero incremento en la incidencia de carcinoma basocelular, sin embargo, requiere de continuar el seguimiento. La luz UVB no se ha relacionado con incremento en la incidencia de melanoma.

Aunque la NBUVB permite administrar tratamientos más cortos con remisiones más prolongadas, las dosis por sesión son más elevadas, por lo que la dosis acumulada es similar en ambos casos y por lo tanto, el riesgo potencial es similar.

7) PUVA EN PSORIASIS

Historia

Pinkus fue el primero en utilizar psoralenos para el tratamiento de la psoriasis en 1951. Allyn (1962) empleó 8-MOP tópico y cinco años después Oddo utilizó 8-MOP oral.¹⁹ En 1970, se administró PUVA con 8-MOP tópico por Mortazawi y Oberste-Lehn.

Los resultados no eran completamente satisfactorios con psoraleno oral debido a que la luz UVA era de baja intensidad conocida como luz negra. Con el advenimiento de lámparas UVA de alta intensidad el tratamiento fue más eficaz. Parrish (1974), demostró que la combinación de estas lámparas con 8-MOP oral era un tratamiento efectivo. Este fue el principio de la fotoquimioterapia en la psoriasis, término acuñado por Fitzpatrick en ese mismo año. La primera vez que se administró 5-MOP fue en 1979 por Hönigsmann.

Basándose en estos resultados y con fuentes de luz artificiales de alta energía, a partir de 1974, se realizaron estudios controlados en pacientes con psoriasis, tratados con 8-MOP y UVA, tanto en Estados Unidos y como en Europa, constituyendo uno de los mayores avances terapéuticos en la psoriasis. Resultó ser muy efectiva y rápida en comparación con el régimen de Goeckerman, permitiendo tener un estilo de vida relativamente normal al paciente. En 1982 fue aprobada por la FDA.

Las longitudes de onda más efectivas se localizan entre los 320 y 335 nm. Farr y cols (1991), localizaron el pico de absorción del psoraleno en los 325 nm e incluso la absorción se extiende a algunas longitudes del rango de UVB.¹¹⁶ El pico de acción después de la aplicación de 8-MOP tópico es alrededor de los 330 nm.¹¹⁷

Psoralenos

Su farmacología se conoce desde 1954, con los estudios de Pathak y Fitzpatrick en los Estados Unidos y el grupo de Mosajo en Italia. El más utilizado es el 8-MOP tanto por vía oral como tópica. En la búsqueda de otros

psoralenos con un efecto comparable pero con menos efectos colaterales, se obtuvo el 5-MOP que es el fármaco de elección en Europa, tiene una menor incidencia de náuseas y fototoxicidad, aunque produce menos eritema y requiere de una mayor dosis acumulada de UVA. El TMP tiene menor toxicidad en la presentación oral pero es más fototóxico cuando se utiliza en los baños con PUVA. Una forma micronizada de 5-MOP induce una fotosensibilidad mayor. En 1990, se creó la forma líquida de 8-MOP que ha resultado ser mejor tolerada.

La dosis de 8-MOP es de 0.6-0.8 mg/kg y se estabiliza después de los 90 kg de peso. La fórmula original cristalina (Oxsolaren) requiere la exposición después de 2 horas, sin embargo, con la presentación líquida (Oxsolaren Ultra) su efecto máximo es a los 90 minutos y permite concentraciones séricas más altas y estables (Cuadro 11).

Cuadro 11. Dosis de 8 – MOP para el PUVA oral

Peso del paciente (kg)	8-MOP cristalino (Oxsolaren) (mg)	8-MOP líquido (Oxsolaren ultra) (mg)
< 30	10	
30 – 50	20	10
51 – 65	30	20
66 – 80	40	20 – 30
81 – 90	50	30
> 91	60	40

Efectos fotobiológicos

La reacción fotoquímica afecta todos los sustratos de la piel incluyendo a los queratinocitos, los melanocitos, las células de Langerhans, los fibroblastos, las células endoteliales y los linfocitos. Su efecto biológico se lleva a cabo por medio de dos tipos de fotorreacciones independientes:

A) **Fotorreacción tipo I.** Es la principal y es independiente del oxígeno. Afecta fundamentalmente al ADN celular. Primero, el psoraleno se intercala entre los pares de bases del ADN en ausencia de radiación ultravioleta. Posteriormente con la luz UVA se produce una reacción fotoquímica en dos pasos, con la primera exposición se absorben los fotones y se forma un complejo monofuncional con la

timina y la citosina y con la segunda exposición, algunos psoralenos, como el 8 – MOP, 5 – MOP y el TMP pueden absorber un segundo fotón y producen complejos bifuncionales o uniones cruzadas con un doble enlace 5, 6 de la base de pirimidina de la hélice opuesta y se forma un enlace cruzado interhebras en la doble hélice. Estos enlaces bifuncionales están asociados al efecto terapéutico. Produce inmediatamente inhibición de la síntesis de ADN y de la proliferación celular que es dosis dependiente. Si se producen en exceso los complejos conducen a la muerte celular y las células supervivientes pueden sufrir una transformación mutágena.

B) **Fotorreacción tipo II.** Se realiza en menor cantidad, es oxígeno-dependiente y se lleva a cabo al mismo tiempo que la tipo I. Los psoralenos en su estado de tripleta transfieren energía al oxígeno, produce radicales del oxígeno y radicales libres que causan daño al ADN, al ARN, a las membranas celulares y a las mitocondriales. Induce oxidación de las lipoproteínas de las membranas y activa la vía de la ciclooxigenasa. Los linfocitos parecen ser más susceptibles que los queratinocitos. Secundariamente se activa la vía del metabolismo del ácido araquidónico con un incremento de los productos de oxidación secundarios y la síntesis de eicosanoides.

Dentro de los efectos fotoinmunológicos

- Reduce la expresión de HLA-DR por lo queratinocitos
- Disminuye el número patológico de receptores de factor de crecimiento similar a la insulina 1
- Inhibe la producción y liberación de las interleucinas IL-1 β , IL-6 e IL-8 de los fibroblastos; la liberación del IFN- γ por las células T cutáneas y el FNT α por parte de los polimorfonucleares.
- Disminuye el número de linfocitos T CD3+ epidérmicos y dérmicos, así como el número de CD4+, CD8+ y otros subgrupos positivos para los receptores de IL-2
- Reduce la capacidad de respuesta de los linfocitos a la estimulación
- Las células de Langerhans no desaparecen pero si se reduce la expresión de marcadores inmunohistoquímicos
- Estudios in vitro, determinan que disminuye la angiogénesis por la apoptosis de las células endoteliales y la expresión de factores angiogénicos en los queratinocitos.¹¹⁸

- Algunos estudios han reportado disminución en el número de linfocitos T circulantes, tanto de células supresoras como cooperadoras.

La estimulación de los melanocitos involucra la conjugación del psoraleno al ADN, aumenta sus mitosis y la formación, melanización y transferencia de los melanosomas; activación de la síntesis de tirosina mediada por el AMP cíclico y liberación de factores de crecimiento.¹¹⁹ No tiene efecto sobre el nivel del complemento ni de las inmunoglobulinas.

Protocolos de tratamiento

Fase de resolución o aclaramiento

La luz UVA se dosifica en joules por centímetro cuadrado (J/cm^2). La dosis se basa en el fototipo de piel de Fitzpatrick en los Estados Unidos (cuadro 6) y en Europa utilizan la dosis fototóxica mínima (DFM). Sin embargo, existe una variabilidad considerable de la sensibilidad a PUVA dentro del mismo fototipo y también se ha puesto en duda también la exactitud de la DFM por sí sola. Un método más exacto es tomar en cuenta la DFM, el tipo de piel, la dosis de psoraleno y los antecedentes de tratamientos previos. Las dosis oscilan entre $0.5-5 J/cm^2$ si se utiliza 8-MOP y de 1 a $10 J/cm^2$ si se usa 5-MOP.

La DFM se define como la dosis mínima de UVA que produce eritema apenas perceptible pero bien definido a dosis crecientes. Las pruebas deben realizarse en áreas de piel no expuesta y la lectura se realiza a las 72 horas que es cuando alcanza su pico máximo.

Los protocolos de tratamiento oscilan entre 2 y 3 sesiones por semana. En general, la dosis de UVA se incrementa entre 0.5 a $1.5 J/cm^2$, según el fototipo de piel y la respuesta individual (Cuadro 12). Si se presenta eritema previo al tratamiento el tiempo de exposición no debe incrementarse hasta que se resuelva. Las extremidades pueden mostrar una menor respuesta en comparación con el tronco. La eritrodermia psoriásica es más difícil de tratar, requiere de más tiempo y número de sesiones; en la psoriasis pustulosa se ha reportado que sólo el 50% de los pacientes responde. Con respecto a la artropatía psoriásica aunque no está totalmente demostrado parece responder.

Usualmente se obtiene una respuesta significativa después de seis a ocho sesiones y en las 21 a 30 sesiones en el 80-90% de los pacientes hay una mejoría importante o aclaramiento de las placas.¹¹⁶ La presencia de hiperpigmentación postinflamatoria residual no es indicación de continuar el tratamiento.

Cuadro 12. Dosis inicial e incremento de UVA según el tipo de piel (8-MOP)

Tipo de piel	Descripción	Dosis inicial (J/cm ²)	Incremento (J/cm ²)
I*	Siempre se quema, nunca se broncea	0.5 – 1	0.25 – 0.5
II	Siempre se quema, a veces se broncea	1.0 – 2.0	0.5
III	A veces se quema, pero siempre se broncea	1.5 – 3.0	0.5 – 1
IV	Nunca se quema, siempre se broncea	2.0 – 4.0	1
V	Moderadamente pigmentada,	2.5 – 5.0	1
VI	Raza negra.	3.0 – 6.0	1.0 – 1.5

* Los pacientes con psoriasis eritrodérmica deben ser clasificados como fototipo de piel I
González, E. PUVA en psoriasis. En: Lebwohl, M, Zanolli, M (ed). Clínicas Dermatológicas. Psoriasis. Madrid, Interamericana – McGraw – Hill, 1996, 935.

Fase de mantenimiento

Al igual que con la luz UVB anteriormente era común la administración de esta fase. Consistía en administrar la dosis de UVA alcanzada al final de la fase de resolución en sesiones desde una vez por semana hasta una vez al mes o con disminución secuencial cada 4 tratamientos hasta la suspensión de los mismos. Sin embargo, se ha demostrado que esta fase no previene las recurrencias aunque si disminuye su severidad. Las recurrencias son más comunes en pacientes que presentan un aclaramiento tardío y tienen una psoriasis crónica persistente. Las recidivas con afección del 5 al 10% se trataban con una sesión por semana con la misma dosis de UVA y en las mayores del 10% se recomendaba restablecer el tratamiento de la fase de resolución.

Actualmente, con el fin de disminuir la carcinogénesis y con el indicio de que algunos pacientes no requieren tratamiento de mantenimiento se ha modificado esta conducta. La fase de mantenimiento debe evitarse para disminuir la dosis acumulada de UVA y debe ser suspendida tan pronto se

alcance el aclaramiento de las placas. Sólo debe ser considerada cuando se presente un relapso rápido posterior al aclaramiento o como parte de una terapia rotacional.

Resultados

Los dos estudios clínicos multicéntricos que documentan la eficacia de la PUVA-terapia son los de Melski (121) y Henseler (122). El primero estadounidense y el segundo europeo, al compararlos, se observan mejores resultados el último. En el estudio europeo, se reportó una mejoría en el 89%, con un promedio de 20 sesiones y una dosis total acumulada de 96 J/cm². En el estadounidense aunque la mejoría fue semejante se requirió mayor número de sesiones y dosis acumulada (Cuadro 13).

En un estudio realizado en Singapore por Tran y cols, los pacientes recibieron un promedio de 20 sesiones con dosis acumulada de 316 J/cm², sólo el 9% de los pacientes obtuvieron una mejoría mayor al 90%. Es una respuesta pobre al tratamiento además de requerir dosis elevadas, sin embargo, se debe considerar que son pacientes con psoriasis recalcitrante y con fototipo de piel mayor.¹²³

Las remisiones alcanzadas con la fotoquimioterapia son más prolongadas que las producidas por la UVB terapia. El 42% permanece sin lesiones hasta por un año.³⁵

Cuadro 13. Protocolos de tratamiento con PUVA-terapia.

Año y referencia	Autor	Pacientes	Población	Tratamientos (promedio)	Esquema (veces/semana)	Dosis acumulada (promedio)	% mejoría	Duración tratamiento (semanas)
1977 (117)	Melski JW y cols	1,139	E.U.	25	2-3	245 J/cm ²	88%	12.7
1981 (118)	Henseler y cols	3,175	Europa	20	4	96 J/cm ²	89%	5.3

Indicaciones

Es la opción terapéutica de primera línea en:

- 2) Eritrodermia
- 3) Psoriasis pustulosa
- 4) Psoriasis palmoplantar

Las indicaciones en pacientes con psoriasis en placas son (124):

- 1) Psoriasis severa que no responde a tratamientos tópicos
- 2) Psoriasis severa que no responda a NBUVB
- 3) Recaída dentro de los primeros 3-6 meses posterior a tratamiento exitoso

Contraindicaciones

Es preferible su aplicación exclusivamente en adultos y cuando sea necesario en niños sólo debe ser en circunstancias especiales. Se deben realizar exámenes de laboratorio cuando el interrogatorio revele posibilidad o factores de riesgo para enfermedad renal, hepática o lúpica. En pacientes con fotosensibilidad es recomendable medir anticuerpos antinucleares y Anti-Ro.

Con base en las normas de la Academia Americana de Dermatología de la fotoquimioterapia de 1994 (6) se debe tener especial cuidado en las siguientes circunstancias:

- a) Antecedente de contacto con arsénico o radiación ionizante por la posibilidad de mayor riesgo de procesos cutáneos malignos.
- b) Historia personal o familiar de melanoma
- c) Historia de cáncer cutáneo no melanoma o daño solar extenso por el mayor riesgo de desarrollo de cáncer de piel.
- d) Enfermedades potencialmente agravadas por PUVA terapia (penfigo y penfigoide)
- e) Inmunosupresión. No del todo bien establecida. Específicamente su uso en pacientes HIV ha resultado controversial. La fotoquimioterapia puede producir inmunosupresión, promover el desarrollo de neoplasias

y desencadenar la transcripción del gen viral. Sin embargo, estudios clínicos no demuestran progresión de la enfermedad o un aumento en los efectos adversos, por lo tanto, puede administrarse en pacientes HIV.¹²⁵⁻¹²⁶

- f) Enfermedad hepática o renal severas debido a que el metabolismo y la excreción del psoraleno pueden ser insuficientes.
- g) Enfermedad cardiovascular severa que imposibilite o dificulte al paciente permanecer de pie durante el tratamiento
- h) Presencia de cataratas y afaquia. En estos pacientes se debe garantizar una adecuada protección ocular
- i) Fotosensibilidad.

Las contraindicaciones relativas son:

- b) Lupus eritematoso
- c) Embarazo. Por razones de seguridad ya que no existen evidencias de teratogenicidad del psoraleno sólo o con UVA.¹²⁷
- d) Lactancia

Y finalmente las únicas contraindicaciones absolutas son:

- a) Historia de enfermedades que se empeoran con la luz, entre ellas el xeroderma pigmentoso, el albinismo y la porfiria cutánea tarda.

Las normas del Grupo Británico de Fotodermatología para PUVA (Cuadro 14) hacen hincapié en que los límites en la edad son sólo una guía de manejo y puede administrarse en niños con dermatosis severas que no respondan a otros tratamientos más seguros, debido a la probable mayor susceptibilidad ocular y carcinogénesis en los niños.¹²⁸ Por otro lado, en pacientes con factores de riesgo para melanoma, consideran que no deben ser expuestos a PUVA, aún cuando no haya sido demostrado totalmente el riesgo con la fotoquimioterapia. El empleo concomitante con inmunosupresores debe evitarse cuando sea posible. En cuanto a su uso en pacientes HIV lo consideran seguro siempre y cuando, sean negativos al antígeno p24. Aunque es preferible evitar la concepción durante el tratamiento, en pacientes que no puedan suspenderlo por enfermedad severa la PUVA-terapia puede ser considerada una opción terapéutica segura de segunda línea si la fototerapia UVB no es útil.

Obviamente se considera como contraindicación absoluta las reacciones idiosincrásicas o alérgicas a los psoralenos.

Cuadro 14. Contraindicaciones para PUVA por el Grupo Británico de Fotodermatología (1994)

<p>Contraindicaciones relativas menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad menor de 16 años* ✓ Cataratas† ✓ Penfigoide ampoloso y penfigo ✓ Tratamiento previo o concomitante con metotrexate ✓ Disfunción hepática significativa ✓ Neoplasia interna previa
<p>Contraindicaciones relativas mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad menor de 10 años* ✓ Cáncer de piel no melanoma previo o actual ✓ Exposición previa a radiación ionizante o arsénico ✓ Lesiones premalignas concomitantes ✓ Terapia inmunosupresora concomitante ✓ Embarazo ✓ Porfiria
<p>Contraindicaciones absolutas</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Xeroderma pigmentoso ✓ Síndrome de Gorlin ✓ Síndrome de nevos displásicos ✓ Lupus eritematoso ✓ Dermatomiositis ✓ Tricotriodistrofia ✓ Síndrome de Bloom ✓ Síndrome de Cockayne ✓ Melanoma maligno previo

*Puede utilizarse psoraleno tópico

†Sólo con psoraleno oral

Efectos adversos

➤ Efectos adversos agudos

Pueden producirse por la ingestión del psoraleno o por la exposición a la radiación tras la ingestión.

- A) Con respecto a las reacciones causadas por el psoraleno. El 8-MOP produce manifestaciones gastrointestinales en el 10-30 % de los pacientes que se manifiesta como náusea y menos frecuentemente como vómito. Para disminuir las molestias puede dividirse la dosis, administrarse con los alimentos o emplear antieméticos. El 5-MOP rara vez produce manifestaciones gastrointestinales. Otros efectos

poco frecuentes reportados son letargia, cefalea, hipertrichosis facial y reacciones alérgicas. La hepatotoxicidad es extremadamente rara.

- B) Las reacciones relacionadas con la exposición a PUVA se pueden dividir en:
- 1) Reacciones fototóxicas. Se presentan como quemadura solar por error del cálculo de la dosis. A diferencia de las causadas por UVB aparecen más tardíamente y se les denomina eritema fototóxico tardío. Generalmente se presenta a las 24 horas y su pico máximo lo alcanza entre las 36 y 72 horas aunque puede retardarse hasta 96 horas, se resuelve en una semana. Es intenso, con tono violáceo, es de duración prolongada y en general se tiene que suspender el tratamiento hasta que haya cedido. Cuando las reacciones son muy severas puede llegar a producirse ampollas y necrosis cutánea. Las formas eritodérmicas y pustulosas presentan reacciones fototóxicas más agudas.
 - 2) La pigmentación es el segundo efecto más importante, puede aparecer incluso en ausencia de cualquier evidencia clínica de eritema sobre todo cuando se utilizan psoralenos como el 5-MOP y el TMP sistémicos. En la piel normal la pigmentación llega a su máximo alrededor de los 7 días, puede ser muy intensa y dura de semanas a meses.
 - 3) Se han observado dos formas de prurito. La más frecuente es la generalizada relacionada con la radiación, responde a la lubricación y antihistamínicos. La segunda forma, a la cual se le denomina “el pico del PUVA”, es rara e impredecible, se localiza generalmente en la parte media de la región lumbar, es intensa y resistente a tratamiento convencional. Puede presentarse en cualquier etapa del tratamiento, aunque es más frecuente al final de la fase de resolución. Puede recidivar y no constituye una contraindicación para la administración de PUVA posteriormente. Sin embargo, puede requerir suspender el tratamiento hasta que desaparezcan los síntomas.
 - 4) Otros efectos reportados son: erupción similar a la polimorfa lumínica, hemorragia subungueal, exacerbación de lupus eritematoso y penfigoide ampolloso.

➤ Efectos crónicos

a) Oftalmológicos

Los psoralenos se fijan a las proteínas del cristalino detectándose hasta 12 horas después de su ingestión, por lo tanto, se recomienda el uso de lentes que impidan el paso de la radiación durante todo el día. La evidencia de la toxicidad ocular se basa en estudios experimentales en animales donde se inducen cataratas corticales anteriores, pero en estudios prospectivos en humanos no se ha observado mayor incidencia de cataratas.¹²⁹ En pacientes con afaquia, es posible que la radiación alcance la retina y genere alteraciones fotoquímicas a este nivel.

Todo paciente debe tener evaluación oftalmológica previa, a los 6 meses y al año de haber iniciado el tratamiento, posteriormente debe ser anual o dependiendo de las manifestaciones clínicas.

b) Inmunológicos

El tratamiento con PUVA tiene un efecto inmunosupresor reversible sobre las células T. Se ha encontrado disminución de respuesta linfocitaria y del número de linfocitos CD3+ y CD4+ en pacientes un año después de haber suspendido el tratamiento.¹³⁰⁻¹³² En animales y en humanos afecta la respuesta de sensibilidad retardada debido probablemente a su efecto en los linfocitos T y las células de Langerhans. El efecto sobre la células presentadoras de antígeno y células T supresoras podría acelerar teóricamente la aparición de tumores al actuar como cocancerígeno o afectar la función inmunitaria sobre todo en inmunodeprimidos. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos no se ha demostrado que predisponga a los pacientes a enfermedades micóticas, virales o bacterianas.

c) Cutáneos

Existen 7 casos reportados de una reacción fototóxica subaguda o crónica que consiste en una dermatitis psoriasiforme en áreas fotoexpuestas. Es de inicio insidioso, la sintomatología es poco definida con dolor o prurito. Es una reacción muy rara, limitada a pacientes con psoriasis severa usualmente durante una terapia prolongada. El tratamiento consiste en suspender o reajustar la dosis.¹³³

Las secuelas cutáneas tardías incluyen daño actínico crónico, como la elastosis solar, piel xerótica, ríides, áreas de hipo e hiperpigmentación y lentiginos. Otra alteración es el depósito de amiloide.¹⁸

d) Carcinogénesis

Está demostrado en animales que la PUVA-terapia es inductora de cáncer de piel. La incidencia de queratosis actínicas después de un año de tratamiento ha sido reportada en 16%.¹⁸ Otras lesiones queratósicas han sido descritas como queratosis-PUVA, a las cuales se les relaciona con un incremento del riesgo del carcinoma epidermoide en 6.5.¹³⁴

El cáncer de piel no melanoma es un efecto secundario real en humanos a largo plazo. El riesgo es directamente proporcional con la dosis acumulada de UVA, se relaciona de manera notable con el carcinoma epidermoide y sólo modestamente con el basocelular.¹³⁵⁻¹³⁹ Específicamente Stern y Lange (136), encontraron que los pacientes con más de 260 tratamientos tienen 11-13 veces más de riesgo relativo para desarrollar carcinoma epidermoide y 3.7 veces para el carcinoma basocelular; el área genital es especialmente susceptible con un riesgo 286 mayor en personas que han recibido dosis altas.¹⁴¹⁻¹⁴² En las últimas dos décadas se ha estandarizado la protección de genitales y se considera como umbral 200 tratamientos o 1,500 J/cm² de dosis acumulada, una vez superado la UVA pasa a ser inductor tumoral y no requiere un factor oncogénico aditivo. Existen otros reportes que no concuerdan con estos resultados, tal vez debido al fototipo de piel, al protocolo de tratamiento y a los antecedentes de otros carcinogénicos utilizados.¹⁴³⁻¹⁴⁴ Algunos autores incluso consideran el antecedente de carcinogénicos como el alquitrán, el arsénico, los rayos X, ciclosporina e incluso el metotrexate como factores predisponentes más importantes.¹⁴⁵⁻¹⁴⁶

Con respecto al melanoma, algunos experimentos en animales sugieren que la exposición a la luz UVA puede contribuir a su inducción y progresión. Los resultados iniciales en pacientes tratados por largo tiempo con PUVA sólo revelaron casos aislados de melanoma.¹⁴⁷ Sin embargo, el último reporte de Stern en 2001 reporta 26 melanomas invasivos o *in situ* en 23 pacientes, concluyendo que el riesgo está asociado con más de 250 tratamientos, el período de latencia es mayor de 15 años y el riesgo relativo de 5.4 se incrementa con el paso del tiempo.¹⁴⁸⁻¹⁴⁹ Estos resultados han sido cuestionados ya que no se han corroborado en otras series, sin embargo, son

alarmantes y requieren de continuar el seguimiento para determinar el riesgo real. Se desconoce si el factor principal es la dosis acumulada de UVA o los episodios de quemadura.¹⁵⁰

De acuerdo con la experiencia obtenida en los pasados 20 años ha habido modificaciones en el tratamiento con PUVA. Estas modificaciones incluyen limitar los periodos prolongados de tratamiento, mantener el número total de tratamientos en menos de 200 con una dosis acumulada baja, los protocolos deben ser menos agresivos y en general no se debe administrar dosis de mantenimiento.

PUVA con psoraleno tópico

El efecto del psoraleno tópico (8-MOP) y la radiación UVA en placas de psoriasis fue descrito por Allyn y Harber en el Congreso Anual de la Academia Americana de Dermatología (1962). Posteriormente, Fisher y Alsins (1976) demostraron la eficacia con baños de TMP. Dos años después Hannuksela y Karvonen encontraron que estos los baños tenían similar eficacia al psoraleno sistémico. Desde entonces, se han descrito varias modalidades de fotoquimioterapia con psoraleno tópico, que incluyen los baños PUVA, la inmersión, la tintura e incluso se ha reportado el empleo de una sábana de polietileno embebida en la solución. La balneoterapia-PUVA es la modalidad más usada sobre todo en países escandinavos (Cuadro 15).¹⁵¹

Las concentraciones de TMP y 8-MOP en los baños son de 0.3 y 0.6 mg/L respectivamente y debe de administrarse la UVA en un lapso no mayor de 15 minutos, puesto que la fotosensibilidad disminuye, el más potente es el TMP. Los niveles son cinco veces mayores que los alcanzados con la administración oral, aunque disminuyen rápidamente (75% en una hora). Los niveles séricos del psoraleno en cualquiera de las modalidades son menores de 10 ng/ml.¹⁵²

Para prevenir la fototoxicidad se debe iniciar con una dosis menor del 50% de la DFM y la dosimetría posterior de ser más cautelosa. El tratamiento se suspende hasta la erradicación de las lesiones. Su efecto terapéutico se relaciona con la concentración del psoraleno en las placas.¹⁵³ En comparación con 8-MOP oral la eficacia y remisión son similares.

Las indicaciones son la psoriasis en placas resistente a tratamiento, la palmoplantar o en pacientes que este contraindicado la PUVA-terapia con psoraleno oral o no toleren los efectos adversos. Sus efectos secundarios a corto plazo son principalmente reacciones fototóxicas agudas como fotooncolisis y pigmentación. Las reacciones fotoalérgicas y alérgicas de contacto son poco frecuentes. La incidencia de eritema y prurito es similar o incluso menor en comparación con el psoraleno oral. Los efectos a largo plazo no han sido determinados claramente. No se ha observado incremento del riesgo de carcinoma epidermoide o melanoma aunque se requiere de mayor seguimiento.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Existe un reporte de aparición de queratoacantomas y carcinoma epidermoide con el uso de 8 – MOP, sugiriendo que el TMP es un fármaco más seguro.¹⁸ Las ventajas que ofrecen los baños PUVA son una menor dosis acumulada de UVA y la ausencia de efectos sistémicos.

Cuadro 15. Baños de PUVA

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Se disuelven 5 cápsulas de Oxsoralen ultra (50 mg) en una taza de agua hirviendo 2. Se vierte en el agua de una bañera 3. El paciente se baña durante 15 a 20 minutos 4. Se seca y es tratado con UVA inmediatamente |
|--|

Conclusiones

La fotoquimioterapia continúa siendo una de las terapias más efectivas para los casos moderados a severos con el promedio de remisión más largo, sin embargo, por el advenimiento de agentes sistémicos y de luz UVB más efectivos, así como por la prevención de efectos a largo plazo, el tratamiento con PUVA ha tenido una disminución en la frecuencia de su uso. La UVB-terapia con banda angosta ha pasado a ser una modalidad de tratamiento de la psoriasis extensa o de la que no responde a tratamientos tópicos. No sólo supera a la UVB-terapia convencional, sino que semeja los resultados de la PUVA-terapia con una mejor tolerancia y comodidad para el paciente al no requerir fármaco sensibilizante. Además, ha demostrado ser uno de los tratamientos con una mejor relación costo-beneficio, puede ser administrada en el embarazo y en niños, y al parecer es menos carcinogénica.

8. TERAPIA COMBINADA

Para algunos autores, la terapia combinada con fototerapia es exclusivamente con el empleo de agentes sistémicos debido a que consideran raro el uso de fototerapia sola. La terapia combinada inició formalmente en 1994 y se basa en el principio de potenciar la eficacia y reducir de la toxicidad, esto es particularmente importante en tratamientos como el metotrexate, la ciclosporina y la fotoquimioterapia, en donde la toxicidad está relacionada con la dosis acumulada.

Tratamientos tópicos

a) Alquitrán de hulla

Conocido como el régimen de Goeckerman con excelentes resultados, sin embargo, por su olor desagradable, su poca aceptación cosmética y el mayor riesgo carcinogénico con la radiación UV ya no es utilizado. Menter y cols, observaron que el 90% de los pacientes permanecían sin lesiones al menos 8 meses y el 73% por un año o más, la remisión promedio es de 5.1 meses.^{35,157}

b) Corticoesteroides tópicos

Los resultados en conjunto con UVB o PUVA han sido controversiales, muy probablemente por las variaciones entre los términos aclaramiento y remisión que los autores han utilizado. Algunos estudios han encontrado que puede acelerar la respuesta inicial, sin embargo, a los 10 días de tratamiento no hay diferencias significativas en cuanto a la resolución de las lesiones, además muchos estudios indican que la duración de la remisión se acorta.

c) Análogos de la vitamina D₃ (calcipotrieno, calcipotriol, calcitriol y tacalcitol)

Han demostrado ser efectivos tanto con PUVA, BBUVB y NBUVB, e incluso disminuyen la dosis acumulada de luz ultravioleta. Debe aplicarse después de la radiación especialmente posterior a la UVA debido a que se degrada la vitamina D.¹⁶⁰⁻¹⁶³

d) Antralina o ditranol

Conocido como el método de Ingram, mejora la eficacia tanto con UVB de banda amplia como de banda angosta. Debido al eritema que producía se modificó su aplicación a 10-20 minutos al día, sin embargo, esta terapia modificada no ha mostrado ventajas adicionales en comparación con la UVB sola. Con el método de Ingram original las remisiones promedio son de 6 meses en el 50% y en el resto fue mayor, incluso el 20% permanecen sin lesiones por más de 16 meses. Sin embargo, dos estudios reportaron que la remisión es mucho menor que la obtenida por PUVA, con este último es poco utilizada por su potencial fotosensibilización.

e) Tazaroteno

El tratamiento con tazaroteno 0.1% en gel 3 veces al día por 2 semanas antes de la fototerapia reduce la DEM, la dosis acumulada y permite un tratamiento más rápido y efectivo con PUVA o con UVB. Si es agregado durante el curso de la PUVA-terapia, se debe disminuir la dosis de UVA porque la piel es más sensible a la radiación, tal vez debido a que disminuye el grosor del estrato córneo.¹⁶⁴⁻¹⁶⁵ El tazaroteno permanece estable químicamente después de la exposición a la radiación, su aplicación posterior a la sesión de fototerapia no tiene ningún efecto.

Tratamientos sistémicos

1) Retinoides

Es la combinación más efectiva en comparación con cualquier monoterapia, comúnmente utilizados sobre todo el acitretin tanto con UVB (re-UVB) como con PUVA (Re-PUVA). El empleo de retinoides sistémicos con PUVA fue uno de los primeros tratamientos combinados utilizados, existen reportes desde 1980 en Europa y en 1981 en los Estados Unidos.

Son una combinación ideal debido a que producen una resolución más rápida con una menor dosis acumulada de luz ultravioleta y con dosis

bajas de acitretin (10-25 mg/día) disminuyendo los efectos colaterales de ambos en psoriasis resistente a otros tratamientos.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ Re-PUVA es una opción en pacientes que han sobrepasado las 50 sesiones de tratamiento o que han presentado relapso dentro de los siguientes 6 meses del aclaramiento con PUVA. Se recomienda dosis de etretinato de 0.5-1 mg/kg y de acitretin de 0.3-0.7 mg/kg, si no se desea el riesgo de teratogenicidad prolongada la isotretinoína puede ser empleada.

Debido a que los retinoides disminuyen el grosor del estrato córneo y de la epidermis deben administrarse dos semanas previas al inicio de la luz UV, ya que la piel puede ser más susceptible a las reacciones de fotosensibilidad. En pacientes con cualquier modalidad de fototerapia que se les añade retinoides se debe disminuir la dosis de UV al 50% (Cuadro 16). Además, algunos autores refieren que los retinoides poseen efectos anticarcinogénicos y por lo tanto podrían disminuir el mayor riesgo de cáncer de piel que resulta de la fototerapia. La combinación de Re-PUVA con etretinato ha mostrado ser más efectiva que el Re-NBUVB o la NBUVB sola.¹⁶⁹

Cuadro 16. Protocolo de tratamiento de acitretin con UV.

<p>Iniciar terapia con retinoide dos semanas previas al tratamiento con UV 25 mg/día si es más de 70 kg, 10 mg/día si es menor de 70 kg Obtener DEM si se utilizará BBUVB o NBUVB Administrar PUVA según el fototipo de piel Reducir la dosis de UV (50%) si el acitretin es agregado después de haber iniciado fototerapia.</p>
--

2) Metotrexate

En combinación con UVB fue reportada desde 1980.¹⁷⁰ Es una terapia muy útil, sobre todo en los episodios de exacerbación leve durante un largo período de tratamiento con metotrexate. Existen varias alternativas, una es aumentar la dosis de metotrexate con un curso corto de 2 a 3 semanas de UVB para controlar la exacerbación. Otra opción, que es la más habitual, consiste en utilizar el metotrexate (15 mg/semana) como pretratamiento por 2 a 4 semanas en pacientes con placas muy gruesas o localizadas en áreas de difícil control, con el objetivo de disminuir el grosor y la escama para permitir que la luz penetre mejor. Se continúa el metotrexate hasta el aclaramiento de las lesiones, con una superficie corporal afectada menor al 5% y se disminuye gradualmente hasta suspenderlo. Se mantiene la aplicación

de UVB hasta alcanzar la respuesta máxima. Una posible complicación es la fotosensibilidad del metotrexate, se debe tener cuidado en administrar sólo dosis suberitematosas de UVB para evitar una reacción potencial por quemadura, que aunque es un efecto colateral muy raro produce un eritema generalizado (Cuadro 17).

Existen reportes de la combinación de metotrexate y PUVA con una alta efectividad aún en casos refractarios a otras monoterapias, sin embargo, debido a que son dos agentes inmunosupresores, teóricamente podrían tener un efecto acumulativo para el desarrollo de carcinoma epidermoide, pero aún no existe ningún estudio a largo plazo que lo respalde.¹⁷¹

Cuadro 17. Protocolo de tratamiento con metotrexate más UV

Pretratamiento con metotrexate por 3 – 4 semanas Determinar DEM y usar dosis suberitematosas de BBUVB o NBUVB Dosis bajas son usualmente adecuadas (10 a 15 mg/semana)
--

3) Ciclosporina

Es importante mencionarla, debido al riesgo incrementado de carcinoma epidermoide en pacientes con PUVA. La duración de la remisión es menor que la obtenida con RE-PUVA.¹⁷²

4) Agentes biológicos sistémicos

Es una opción razonable, pero primero se deben conocer sus efectos sobre la piel y el sistema inmune para poder administrarlo junto con la fototerapia.

5) PUVA y NBUVB

Es una combinación muy efectiva. Los protocolos ya establecidos de ambas fueron combinados en pacientes refractarios a UVB o PUVA. Han sido administradas el mismo día o en días distintos. En 1984, Momtaz y Parrish, tuvieron una resolución de la lesiones con un promedio de 11.3 tratamientos y dosis mucho menores de UVB y PUVA o baños PUVA de la que hubieran requerido como monoterapia.¹⁷³⁻¹⁷⁴

Además de la terapia combinada, el concepto de terapia rotacional originado por Winstein y White (175), que inicialmente involucraba el tratamiento rotatorio con UVB con o sin alquitran, PUVA, metotrexate y etretinato, se ha expandido para incluir a otros tratamientos tal como la ciclosporina, hidroxiurea, sulfasalacina, tioguanina y las terapia combinadas, el objetivo es disminuir la dosis acumulativa de los diversos agentes.¹⁷⁶

Otro concepto importante es de la terapia secuencial. Consiste en emplear una estrategia racional para una enfermedad crónica como la psoriasis que requiere una terapia de mantenimiento prolongada y un rápido aclaramiento en las exacerbaciones. De esta manera, existen tratamientos adecuados para el aclaramiento rápido y otros para la terapia de mantenimiento. La terapia secuencial consiste en 3 fases la primera de aclaramiento, la segunda de transición y la tercera de mantenimiento.¹⁷⁷

9) COSTO DEL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

La psoriasis de moderada a severa tiene un impacto importante en la vida social y laboral de los pacientes. El conocimiento del costo de los tratamientos es esencial en la actualidad para elegir el mejor para cada paciente. Existen pocos estudios acerca del costo y del costo-efectividad. Un estudio realizado en 1993, encontró que el régimen de Goeckerman fue la forma de fototerapia más cara, la fotoquimioterapia tiene un costo intermedio y la UVB-terapia es la forma menos costosa.¹⁷⁹ Un análisis costo-efectividad encontró que la terapia UVB con antralina de contacto corto es la mejor opción en comparación con el régimen de Ingram, sin embargo, en cuanto a costos la monoterapia con UVB es la mejor opción. En el cuadro 18 se muestra el costo anual de las diferentes opciones terapéuticas de la psoriasis de acuerdo a los resultados de Lee y Weinstein.¹⁸⁰

Cuadro 18. Costo anual del tratamiento de la psoriasis

Tratamiento	Costo anual (Dólares)
Esteroides tópicos	500-2000
Calcipotriol	2000-8000
UVB/emoliente	1850
PUVA	3300
Metotrexate	1500-2150
Ciclosporina	4800

IV. DESARROLLO DEL ESTUDIO

a) JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo tiene como propósito conocer los aspectos epidemiológicos y clínicos de los pacientes con psoriasis tratados en la Unidad de Fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, O. D. Esta información nos permitirá saber la utilidad y seguridad de este recurso terapéutico para los pacientes con psoriasis en nuestro hospital. Además, al ser representativo de la atención médica de tercer nivel en México puede ser un ejemplo que pudiera ser reproducible en otros servicios de Dermatología del país.

b) OBJETIVO GENERAL

Conocer los aspectos epidemiológicos y clínicos de los pacientes con psoriasis tratados en la Unidad de Fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, así como la eficacia y seguridad de las diversas modalidades de fototerapia administradas.

c) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Determinar el sexo, la edad, el fototipo y las enfermedades concomitantes.
- ✓ Determinar el patrón clínico, los tratamientos previos y el tiempo de evolución de la dermatosis.
- ✓ Determinar la indicación de fototerapia, la modalidad de tratamiento más frecuente y el efecto terapéutico medido en PASI,
- ✓ Determinar el número de sesiones, las dosis requeridas para el aclaramiento y la dosis acumulada de luz ultravioleta en cualquiera de las modalidades.
- ✓ Identificar los efectos colaterales presentados.

d) MATERIAL Y METODOLOGÍA

Se revisó el historial de pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis, en cualquiera de sus variedades que requirieron tratamiento en la Unidad de Fototerapia del Servicio de Dermatología desde su apertura período en marzo de 2001 al 31 de agosto de 2004. Para tal propósito se revisaron los expedientes clínicos de cada paciente de la Clínica de psoriasis que fueron referidos a la Unidad de Fototerapia para tratamiento; así como los expedientes, archivos y hojas de control de fototerapia. Se incluyeron todos los expedientes de pacientes con psoriasis que reunieran los siguientes criterios:

- 1) Expedientes completos de la Clínica de Psoriasis y de la Unidad de Fototerapia de pacientes de ambos sexos sin límite de edad con diagnóstico clínico de psoriasis en cualquiera de sus variedades que sean derechohabientes del Hospital General de México, O. D., que hayan recibido y concluido su tratamiento con fototerapia en cualquiera de sus modalidades durante dicho período.
- 2) Hojas de sesiones de fototerapia de pacientes con psoriasis.
- 3) Libretas de listas y citas de pacientes con psoriasis que acudieron a fototerapia
- 4) Expedientes que cuenten con PASI inicial y final.

e) ANÁLISIS

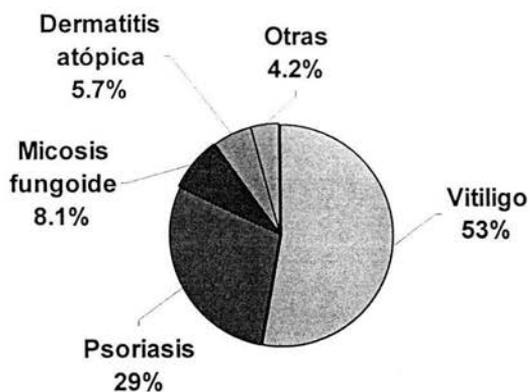
Los datos obtenidos se analizaron mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión.

f) RESULTADOS

Desde que la Unidad de Fototerapia se inauguró en marzo de 2001 hasta agosto de 2004, con la cabina Daavlin modelo Spectra 311/350 que emite luz UVA y NBUVB, y con el aparato Daavlin Spectra Mini III que emite luz UVA y BBUVB mano, se ha administrado tratamiento a 453 pacientes con diversas dermatosis (Cuadro 19). La psoriasis ocupa la segunda causa de tratamiento con un total de 133 pacientes que corresponde al 29% (Gráfica 1).

Cuadro 19. Dermatosis tratadas en la Unidad de Fototerapia

Dermatosis	No. Pacientes	Porcentaje
Vitiligo	238	53%
Psoriasis	133	29%
Micosis fungoide	37	8.15%
Dermatitis atópica	26	5.7%
Eritrodermia	7	1.50%
Poiquilodermia	3	0.70%
Dermatitis dishidrosiforme	2	0.45%
Esclerodermia en placas	2	0.45%
Pitiriasis liquenoide	2	0.45%
Prurito renal	1	0.20%
Enfermedad injerto contra huésped	1	0.20%
Enfermedad de Ofugi	1	0.20%
Total	453	100%

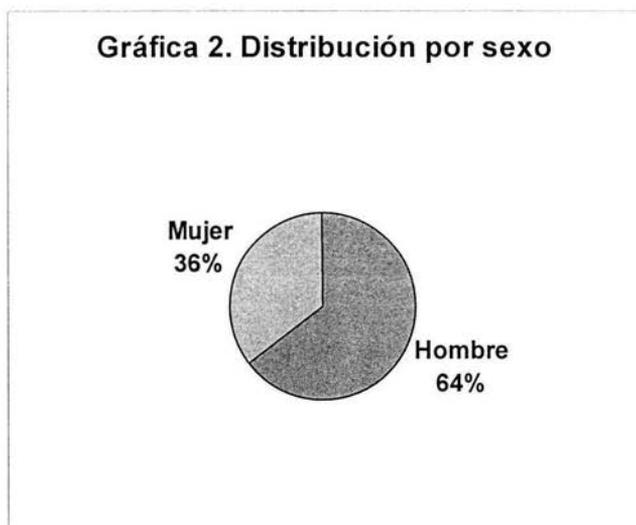
Gráfica 1. Dermatosis en la Unidad de Fototerapia

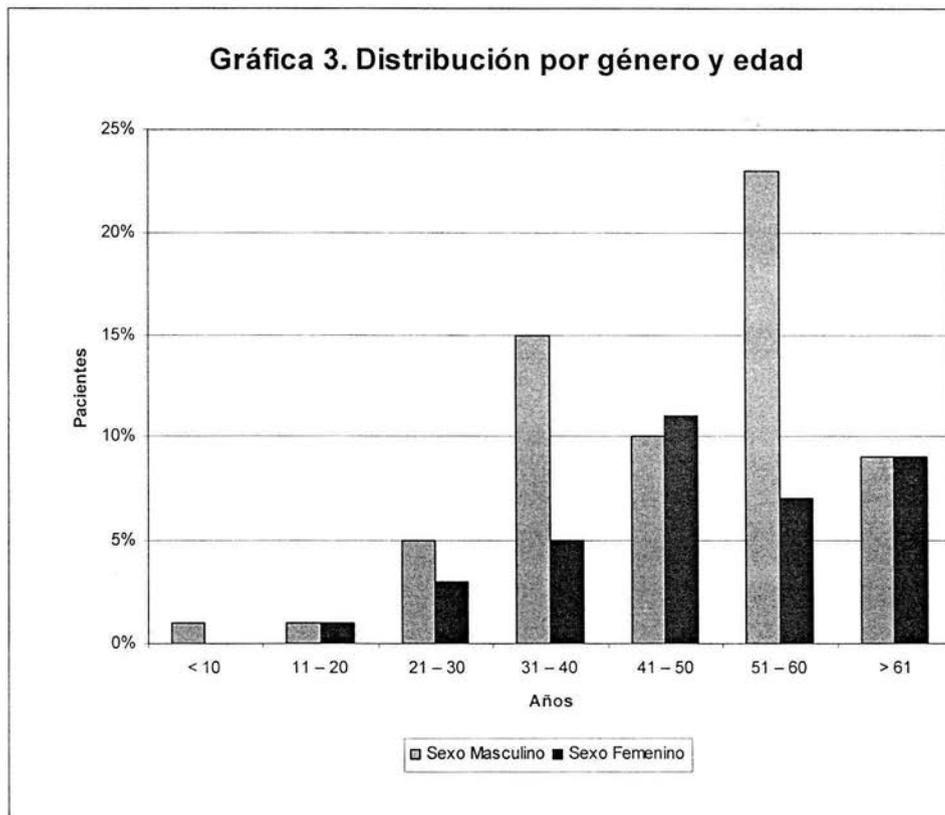
Se lograron reunir un total de 133 expedientes de pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis que recibieron tratamiento con fototerapia, pero sólo 104

expedientes cumplieron con los criterios señalados, las características epidemiológicas y clínicas se describen a continuación.

Distribución por género y edad

De la serie de 104 pacientes, 64% (67) corresponden al sexo masculino y 36% (37) al sexo femenino, con una relación hombre:mujer de 1.8:1 (Gráfica 2). El rango de edad estuvo comprendido entre los 8 y los 82 años, con un promedio de 47.7 años. El mayor número de casos en ambos sexos se encuentra entre los 51 y 60 años con un 30% (31). En el sexo masculino, predominó en la cuarta década de la vida con 15% (16) y en la mujeres en la quinta década de la vida con 11.5% (12) como se muestra en la gráfica 3.

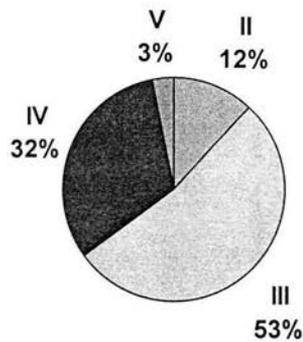




Distribución por fototipo de Fitzpatrick

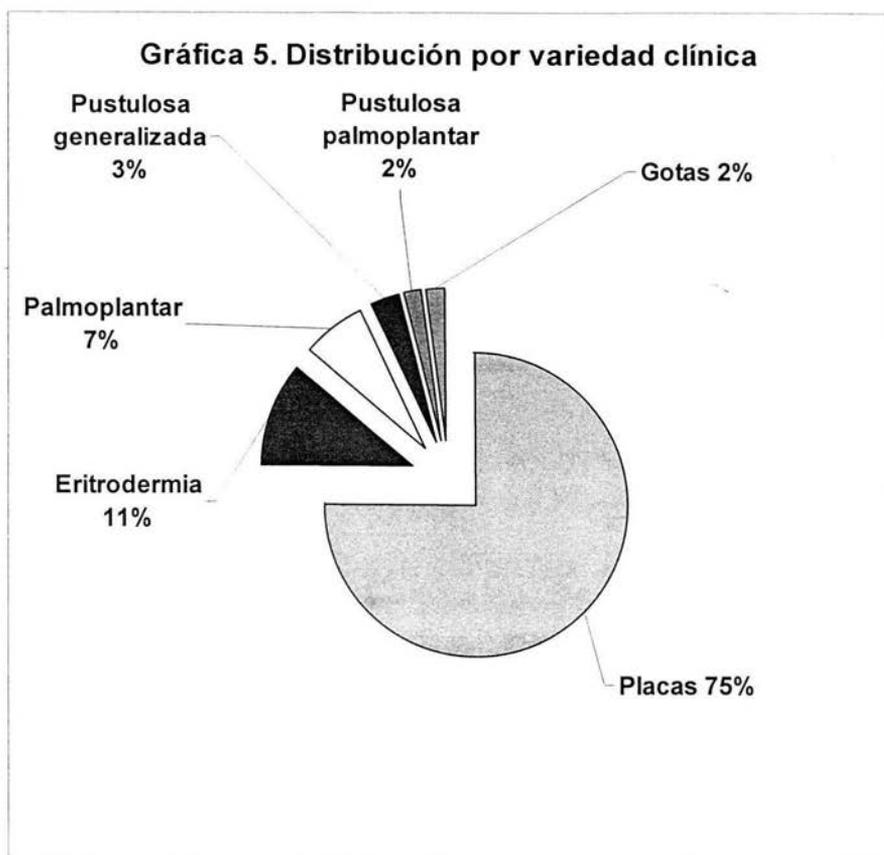
El fototipo más frecuente de los pacientes tratados fue el III que corresponde al 53% (55), seguido del fototipo IV con 32% (33), el fototipo II con 12% (13) y el V con 3% (3), los cuales se muestran en la Gráfica 4.

Gráfica 4. Distribución del fototipo de piel



Variedades clínicas de psoriasis

El patrón más frecuente fue la psoriasis en placas con un 75% (78), 11% (12) con la forma eritrodérmica, 7% (7) con psoriasis palmoplantar, 3% (3) con la pustulosa generalizada y las variedades en gotas y pustulosa palmoplantar correspondieron al 2% (2) cada una (Gráfica 5). La artritis psoriásica se presentó sólo en 9% de los casos (9).



Evolución

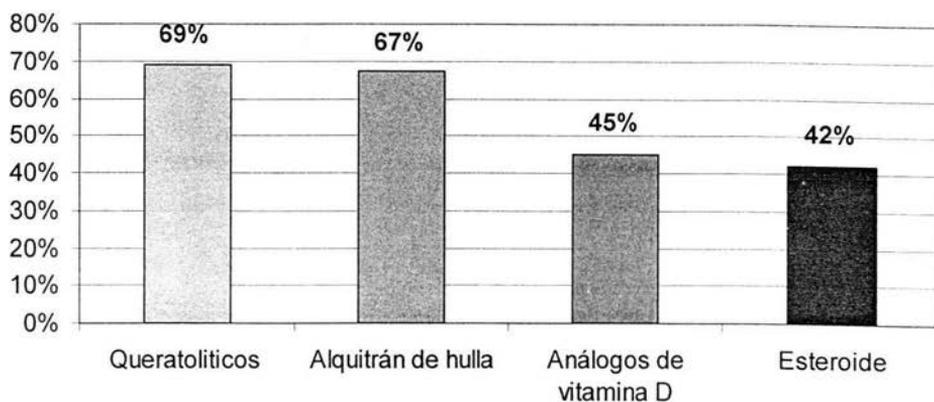
El rango del tiempo de evolución de la psoriasis fue de 3 meses a 50 años, con un promedio de 14 años.

Tratamientos previos

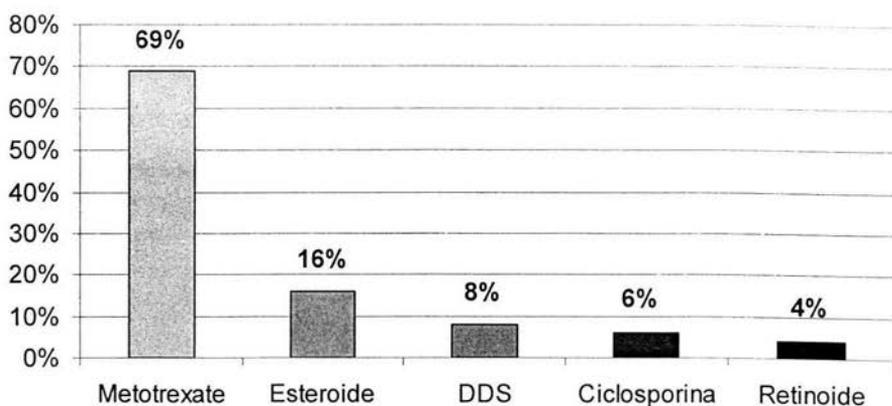
Todos los pacientes habían recibido múltiples tratamientos previos tanto tópicos como sistémicos. Los tratamientos tópicos más frecuentes (Gráfica 6) fueron los queratolíticos en el 69% (72), seguido del alquitrán de hulla en el

67% (70), los derivados de la vitamina D y los esteroides con un 45% (47) y 42% (44) respectivamente. De los tratamientos sistémicos el más utilizado fue el metotrexate en el 69% (72) como se muestra en la gráfica 7.

Gráfica 6. Distribución de los tratamientos tópicos



Gráfica 6. Distribución de tratamientos sistémicos previos



Antecedentes familiares

El 9% (8) de los casos tenían antecedentes familiares de primer grado de psoriasis y el 4% (4) de segundo grado.

Enfermedades concomitantes

La enfermedad más frecuente fue la hipertensión arterial en 26 pacientes (25%), seguida de la diabetes tipo 2 en 10 pacientes (9.6%). El resto de padecimientos se muestra en el cuadro 20.

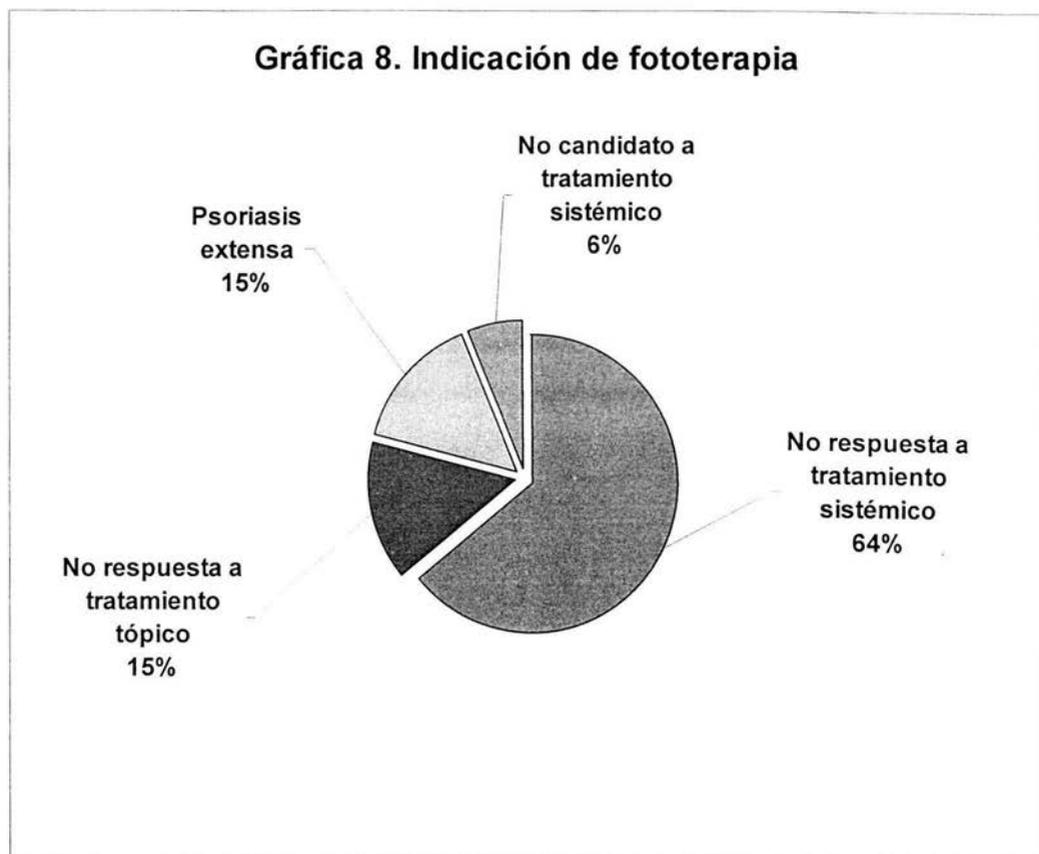
Cuadro 20. Enfermedades concomitantes en pacientes con psoriasis tratados con fototerapia

Enfermedades	No. pacientes	%
Hipertensión arterial	26	25
Diabetes tipo 2	10	9.6
Hiperuricemia	5	4.8
Dislipidemia	4	3.8
Depresión	3	2.8
Enfermedad ácido-péptica	3	2.8
Vitiligo	3	2.8
Asma	2	1.9
Hepatitis B o C	2	1.9
Dermatitis seborreica	2	1.9
Cardiopatía por fiebre reumática	1	0.96
Dermatitis atópica	1	0.96
Epilepsia	1	0.96
Hipotiroidismo	1	0.96
Insuficiencia renal crónica (nefropatía hipertensiva)	1	0.96

Indicación de fototerapia

La ausencia de respuesta a tratamiento sistémico fue la principal indicación de fototerapia 64% (66), la falta de respuesta a tratamiento tópico y una psoriasis muy severa con PASI mayor de 20, correspondieron al 15% (16)

cada una y el 6% (6) restante no eran candidatos a tratamiento sistémico por enfermedades que contraindican su empleo (Gráfica 8).



Modalidades de fototerapia

De los 104 pacientes tratados en la clínica, 12% (12) requirieron más de un ciclo de fototerapia, de los cuales 9% (9) recibieron dos ciclos y 3 % (3) han recibido 3 ciclos de diferentes modalidades. En el cuadro 21 se muestra las modalidades y el número de ciclos de fototerapia administrados. Estos fueron 119 ciclos en los 104 pacientes.

Cuadro 21. Modalidades de tratamiento administradas a pacientes con psoriasis

MODALIDAD DE FOTOTERAPIA	CICLOS ADMINISTRADOS	%
PUVA	23	19
PUVA-terapia combinada con metotrexate	1	1
Balneo-PUVA tintura +acitretin	1	1
NBUVB		
1) Monoterapia	4	3
2) Combinada con terapia sistémica		
a) Metotrexate	61	51
b) Retinoide	13	11
c) Ciclosporina	2	2
3) Combinada con terapia tópica		
a) Derivados de la vitamina D	6	5
UVB mano		
• Monoterapia	1	1
• Combinada:		
a) Metotrexate y queratolíticos	5	4
b) Derivados de la vitamina D y queratolíticos	2	2
TOTAL	119	100 %

D) PUVA

a) PUVA con psoraleno oral

Se administraron 23 ciclos de fotoquimioterapia con psoraleno oral con 2 sesiones por semana. El promedio de la dosis inicial fue de 3.8 J/cm^2 , de la dosis máxima fue de 12.1 J/cm^2 y de la dosis acumulada fue de $250 \pm 102.2 \text{ J/cm}^2$ (Cuadro 22 y 23). El promedio de sesiones para una mejoría mayor del 75% fue de 18.2 (rango 9-40). El promedio del PASI inicial fue de 16.4 (rango 5-30) y del final fue de 2.8 (rango 2-18). El promedio de sesiones totales fue de 25.2 (rango 16-44).

En el 77% se obtuvo una mejoría mayor de 75%, en el 14% se observó una mejoría del 50-75% y sólo el 9% obtuvo una mejoría menor del 50%. Con respecto a los efectos adversos, el 18% (4) presentó náusea y/o epigastralgia, el 4.5% (1) prurito y el 4.5% (1) reacción de fotosensibilidad. Los efectos colaterales fueron leves, excepto en un caso que requirió la suspensión del tratamiento.

Cuadro 22. Mejoría del PASI con PUVA-terapia

	PASI inicial	PASI final	Sesiones mejoría <50%	Sesiones mejoría 50-75%	Sesiones mejoría >75%
Media	16.4	2.8	8.4	13.5	18.2
Rango	(5-30)	(2-18)	(3-16)	(6-28)	(9-40)
DE	±8.43	±4.9	±3.82	±5.07	±7.22

Cuadro 23. Protocolo de PUVA-terapia

	No. total de sesiones	No. semanas	Dosis inicial (J/cm ²)	Dosis máxima (J/cm ²)	Dosis acumulada (J/cm ²)
Media	25.2	12.8	3.8	12.1	250
Rango	(16-44)	(5-25)	(2.5-4.5)	(8-14)	(78.5-463.4)
DE	±9.16	±4.7	±0.56	±1.6	±102.2

b) Terapia combinada de PUVA con metotrexate

Sólo un paciente con esta combinación. La dosis inicial fue de 4.5 J/cm², la dosis máxima fue de 14 J/cm² y la dosis acumulada de 132 J/cm². Requirió un total de 11 sesiones para una mejoría mayor del 75%. Su PASI inicial fue de 13 y el final menor de 1. El número de sesiones totales fue de 15. No se reportaron efectos adversos.

II) Balneo PUVA tintura

Un ciclo de Balneo-fototerapia tintura combinada con acitretin a dosis de 25 mg/día se administró en un paciente con psoriasis palmoplantar. Requirió un total de 38 sesiones, con resolución completa de las lesiones.

III) Fototerapia con luz UVB de banda estrecha

Se administraron un total de 86 ciclos con NBUVB: 4 como monoterapia y 82 con terapia combinada, de los cuales 61 recibieron metotrexate, 13 recibieron acitretin, 2 recibieron ciclosporina y 6 recibieron derivados de la vitamina D.

a) Monoterapia con NBUVB

Se administraron 4 ciclos de luz NBUVB con dos sesiones por semana. El promedio de la dosis inicial fue 190 mJ/cm^2 , de la dosis máxima fue de 500 mJ/cm^2 y de la dosis acumulada fue de $12,500 \pm 5,500 \text{ mJ/cm}^2$ (Cuadro 24 y 25). Requirió en promedio 19.7 (rango 11-28) sesiones para una mejoría mayor del 75%. El promedio del PASI inicial fue de 14.5 (rango 5-30) y el final de 3.2 (rango 1-5). El promedio total de sesiones fue de 28.4 (rango 15-42). El 75% presentó mejoría mayor del 75% y el 25% restante no presentó mejoría. Ningún paciente presentó reacciones adversas.

Cuadro 24. Mejoría del PASI con NBUVB

	PASI inicial	PASI final	Sesiones mejoría <50%	Sesiones mejoría 50-75%	Sesiones mejoría >75%
Media	14.5	3.2	8	14	19.7
Rango	(5-30)	(1-5)	(4-10)	(7-20)	(11-28)
DE	± 11.1	± 1.7	± 3.5	± 6.5	± 8.5

Cuadro 25. Protocolo de tratamiento con NBUVB

	No. total de sesiones	No. semanas	Dosis inicial (mJ/cm ²)	Dosis máxima (mJ/cm ²)	Dosis acumulada (mJ/cm ²)
Media	28.4	14.2	190	500	12,500
Rango	(15-42)	(7.5-21)	(140-280)	-	(5,500-18,900)
DE	± 11	± 5.5	± 66.3	-	$\pm 5,500$

b) Fototerapia combinada de NBUVB-metotrexate

Se administraron 61 ciclos de fototerapia con luz NBUVB y metotrexate con 2 sesiones por semana. El promedio de dosis inicial fue de 138.5 mJ/cm^2 , la dosis máxima de 481 mJ/cm^2 y de la dosis acumulada de $9,600 \pm 4,040 \text{ mJ/cm}^2$ (Cuadro 26 y 27). El número promedio de sesiones para la mejoría mayor del 75% fue de 12.7 (rango 8-32). El promedio de PASI inicial fue de 16.2 (rango 5-30) y el final fue de 0.9 (rango 0-7). El promedio del total de sesiones fue de 27 (rango 16-44). El 96% obtuvo una mejoría mayor del 75% y sólo el 4% mejoraron entre 50-75%. El 6.5% (4) presentó prurito leve.

Cuadro 26. Mejoría del PASI con NBUVB-Metotrexate.

	PASI inicial	PASI final	Sesiones mejoría <50%	Sesiones mejoría 50-75%	Sesiones mejoría >75%
Media	16.2	0.9	4.9	9.9	12.7
Rango	(5-30)	(0-7)	(3-12)	(6-24)	(8-32)
DE	± 7.57	± 1.32	± 1.79	± 2.93	± 3.98

Cuadro 27. Protocolo de tratamiento con NBUVB-Metotrexate.

	No. total de sesiones	No. semanas	Dosis inicial (mJ/cm^2)	Dosis máxima (mJ/cm^2)	Dosis acumulada (mJ/cm^2)
Media	27	13.4	138.5	481	9,600
Rango	(16-44)	(8-22)	(45-350)	(304-1100)	(3,200-17,200)
DE	± 7.06	± 3.48	± 73.46	± 125.57	4,040

c) Terapia combinada de NBUVB y retinoide (RE-NBUVB)

Se administraron 13 ciclos con NBUVB y acitretin a dosis de 50 mg/día. El promedio de la dosis inicial fue de 179.4 mJ/cm^2 , la dosis máxima de 550 mJ/cm^2 y la dosis acumulada de $10,430 \pm 4,300 \text{ mJ/cm}^2$ (Cuadro 28 y 29). El número promedio de sesiones para una mejoría mayor del 75% fue de 13.9 (rango 10-18). El promedio del PASI inicial fue de 18.9 (rango 7-30) y final

de 4.5 (rango 0-18). El promedio de sesiones totales fue de 24.5 (rango 16-31). El 70% (9) presentó mejoría mayor del 75%, 15% (2) obtuvo mejoría entre 50-75% y en el 15% restante la mejoría fue menor del 50%. Sólo un paciente (7.6%) presentó prurito leve.

Cuadro 28. Protocolo de tratamiento con Re-NBUVB

	PASI inicial	PASI final	Sesiones mejoría <50%	Sesiones mejoría 50-75%	Sesiones mejoría >75%
Media	18.9	4.5	5.8	10.2	13.9
Rango	(7-30)	(0-18)	(3-8)	(7-14)	(10-18)
DE	±6.8	±6.1	±1.9	±2.9	±3

Cuadro 29. Protocolo de tratamiento con Re-NBUVB

	No. total de sesiones	No. semanas	Dosis inicial (mJ/cm ²)	Dosis máxima (mJ/cm ²)	Dosis acumulada (mJ/cm ²)
Media	24.5	12.3	179.4	550	10,430
Rango	(16-31)	(8-15.5)	(140-240)	(300-1450)	(3,900-19,100)
DE	±5	±2.5	±37.8	±276.6	±4,300

d) Fototerapia combinada de NBUVB y ciclosporina

Se administraron 2 ciclos con 2 sesiones por semana. El promedio de dosis inicial fue de 77.5 mJ/cm², la dosis máxima de 261 mJ/cm² y la dosis acumulada 4,700 ± 3,390 mJ/cm² (Cuadro 30 y 31). El número promedio de sesiones para la mejoría mayor del 75% fue 14.5 (rango 10-19). El PASI inicial promedio fue de 15.7 (rango 7-24) y el final 1. En ambos se obtuvo una mejoría mayor del 75%. Ninguno presentó reacciones adversas.

Cuadro 30. Mejoría del PASI con NBUVB-Ciclosporina

	PASI inicial	PASI final	Sesiones mejoría <50%	Sesiones mejoría 50-75%	Sesiones mejoría >75%
Media	15.7	1	6	8.5	14.5

Rango	(7-24))		(4-8)	(7-10)	(10-19)
DE	±12.3	0	±2.8	±2.1	±6.3

Cuadro 31. Protocolo de tratamiento con NBUVB-Ciclosporina

	No. total de sesiones	No. semanas	Dosis inicial (mJ/cm ²)	Dosis máxima (mJ/cm ²)	Dosis acumulada (mJ/cm ²)
Media	25.5	12.7	77.5	261	4,700
Rango	(23-28)	(11.5-14)	(15-140)	(102-420)	(2,300-7,100)
DE	±3.5	±1.7	±88.4	±224.8	±3,390

e) NBUVB con derivados de vitamina D

Se administraron 6 tratamientos con dos sesiones por semana. El promedio de la dosis inicial fue de 140 mJ/cm², de la dosis máxima fue de 443 mJ/cm² y la dosis acumulada fue de 7,850 ± 3,785 mJ/cm² (Cuadro 32 y 33). El número promedio de sesiones para la mejoría mayor de 75% fue 18.7 (rango 15-21). El promedio del PASI inicial fue de 7.3 (rango 5-15) y el final fue de 1. El promedio de sesiones totales fue de 27.5 (rango 18-32). El 100% tuvo mejoría mayor del 75%. Sólo un paciente (17%) presentó prurito leve.

Cuadro 32. Mejoría del PASI con NBUVB-Derivados de la vitamina D.

	PASI inicial	PASI final	Sesiones mejoría <50%	Sesiones mejoría 50-75%	Sesiones mejoría >75%
Media	7.3	1	7.5	13.5	18.7
Rango	(5-15))	-	(6-8)	(12-15)	(15-21)
DE	±3.9	±0.4	±0.8	±1	±2.6

Cuadro 33. Protocolo de tratamiento con NBUVB-Derivados de la vitamina D

	No. total de sesiones	No. semanas	Dosis inicial (mJ/cm ²)	Dosis máxima (mJ/cm ²)	Dosis acumulada (mJ/cm ²)
--	-----------------------	-------------	-------------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------

Media	27.5	13.7	140	443	7,850
Rango	(18-32)	(9-15.5)	(60-210)	(311-500)	(3,200-12,300)
DE	±5	±2.5	±62.3	±88.4	±3,785

IV) FOTOTERAPIA BBUVB MANO

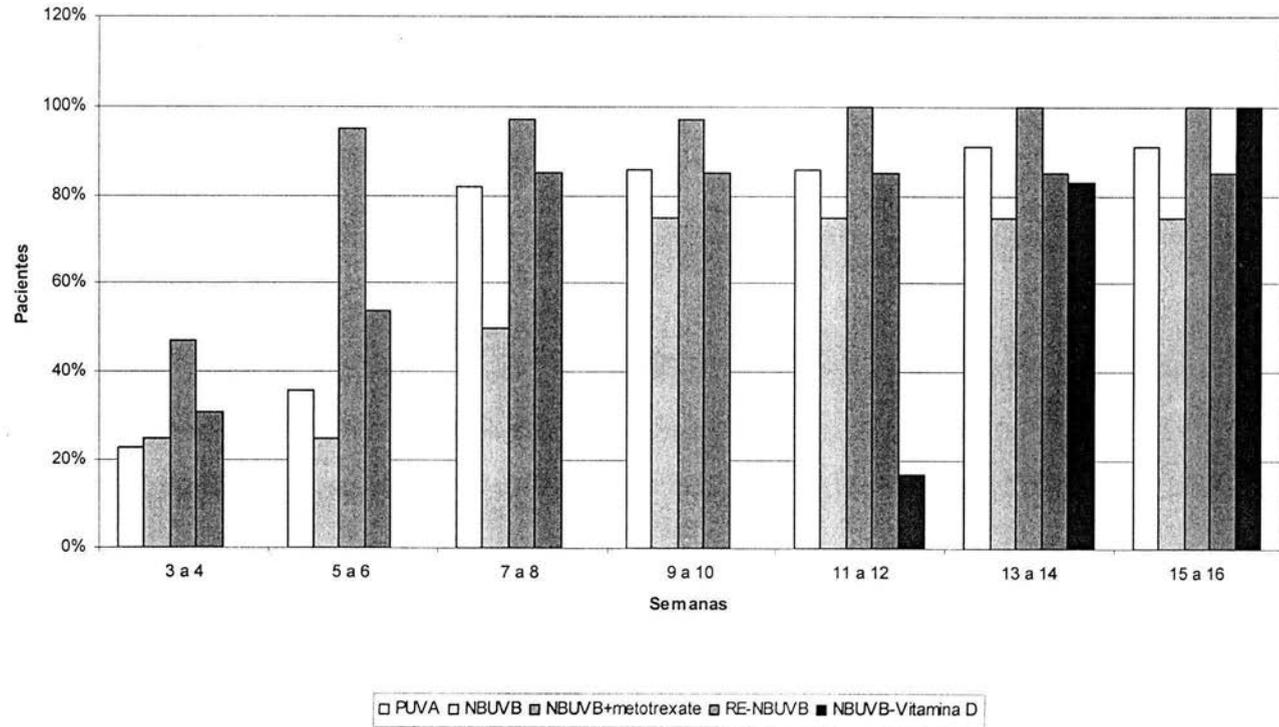
Se administraron 8 ciclos de fototerapia UVB de banda amplia, 7 con terapia combinada (Cuadro 28). Seis pacientes con diagnóstico de psoriasis palmoplantar y 2 con pustulosa palmoplantar. El número de sesiones promedio fue de 28.25, con un rango entre 20 y 54 sesiones. No se reportaron efectos adversos.

Cuadro 28. Características del tratamiento con UVB mano en pacientes con psoriasis.

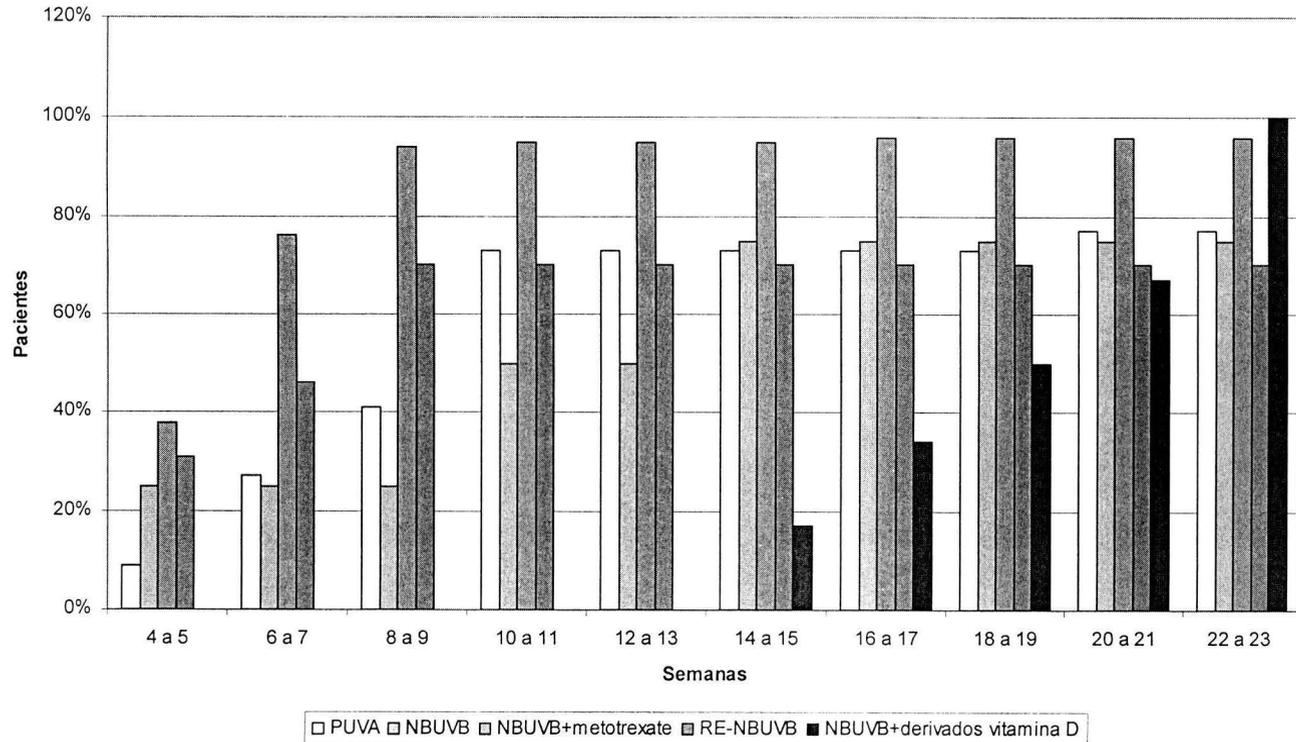
	Monoterapia	Derivados vitamina D	Metotrexate
Pustulosa palmoplantar	0	0	2
Palmoplantar	1	2	3

A continuación se muestra la comparación del porcentaje de mejoría del 50-75% (gráfica 9) y la mayor de 75% (gráfica 10), por semanas de tratamiento de acuerdo a cada modalidad.

Gráfica 9. Mejoría del 50-75% por modalidad



Gráfica 10. Mejoría mayor de 75% por modalidad



V. DISCUSIÓN

La experiencia global acerca de la eficacia de los tratamientos de fototerapia coincide que la eficacia de la UVB de banda angosta y la de PUVA son similares, sólo la fotoquimioterapia es superior en casos severos recalcitrantes.⁷¹⁻⁷⁶ La fotoquimioterapia brinda mejoría del 80-90% de los casos en 20-30 sesiones y con la NBUVB se obtiene una mejoría mayor del 50% a las 15-20 sesiones. De las terapias combinadas sólo se refiere en la literatura que disminuye la dosis acumulada de luz ultravioleta, pero no se menciona el promedio de tratamientos requeridos para el aclaramiento.

En este estudio, los 104 pacientes correspondieron a casos de psoriasis recalcitrante tanto a tratamientos tópicos como sistémicos, donde la fototerapia brindó una mejoría mayor del 75% entre el 70-100% de los casos.

Al comparar PUVA con la NBUVB, la primera brinda un aclaramiento más rápido, sin embargo, al final del tratamiento el porcentaje de mejoría no difiere.

De las terapias combinadas con medicamento sistémico, la NBUVB-metotrexate fue superior a todas incluso a la fotoquimioterapia, con una resolución más rápida. La terapia de NBUVB-derivados de la vitamina D presentó el aclaramiento más tardío. En todas las modalidades de tratamiento combinado la dosis acumulada de luz UV disminuyó en promedio un 25%.

Aunque en la literatura se refiere que los fototipos de piel mayores requieren dosis altas de luz UV para la resolución de las lesiones, ésta aseveración no fue corroborada en este estudio. La dosis acumulada de PUVA fue similar a la del estudio de Melski (121) y con respecto a la de NBUVB la dosis total incluso fue menor a las reportadas por Picot (64), Storbeck (65) y Walters (67). El promedio de número de sesiones de cualquiera de las modalidades para una mejoría mayor del 75% no difiere de los estudios mundiales.

En general, la fototerapia es un tratamiento bien tolerado. La fotoquimioterapia fue la modalidad con más efectos adversos.

VI. CONCLUSIONES

- 1) Se estudiaron 104 expedientes de pacientes con psoriasis que recibieron y concluyeron tratamiento con fototerapia.
- 2) La psoriasis constituyó la segunda causa de tratamiento en la Unidad de fototerapia (29%).
- 3) Se observó un predominio del sexo masculino (64%) sobre el femenino (36%), en una proporción 1.8:1 que concuerda con la relación de género reportada en el Hospital General de México.
- 4) El rango de edad con más casos fue de los 51-60 años (31). En el sexo masculino predominó entre los 31-40 años (16) y en el femenino entre los 41-50 años (12).
- 5) El fototipo de piel de Fitzpatrick más frecuente fue el III (53%).
- 6) La variedad clínica más frecuente fue la psoriasis en placas (75%).
- 7) La artritis psoriásica sólo se presentó en el 9% de los casos.
- 8) El promedio del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 14 años (rango 3 meses-50 años).
- 9) Todos los pacientes habían recibido tratamientos previos tanto tópicos como sistémicos. De los tratamientos tópicos los más utilizados previamente fueron los queratolíticos (69%) y de los sistémicos el metotrexate (69%).
- 10) El antecedente familiar de primer grado de psoriasis fue del 8% y de segundo grado de 4%.
- 11) La enfermedad concomitante más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica (25%).
- 12) La principal indicación de fototerapia es la ausencia de respuesta a tratamiento sistémico (64%).

- 13) La modalidad de tratamiento más empleada para los pacientes con psoriasis en la Unidad de Fototerapia es la terapia combinada de luz NBUVB con metotrexate.
- 14) Al comparar la fotoquimioterapia con la NBUVB, la primera ofrece un aclaramiento más rápido de las lesiones, sin embargo al final la mejoría es equivalente, pero la NBUVB es mejor tolerada.
- 15) Las terapias combinadas con NBUVB ofrecen una menor dosis acumulada de luz ultravioleta en un 25%. La terapia de NBUVB-metotrexate es la que brinda un aclaramiento más rápido y la NBUVB-derivados de la vitamina D es la más tardía.
- 16) En general, las diversas modalidades de fototerapia ofrecen una mejoría mayor al 75% en el 70-100% de los casos.
- 17) Los efectos adversos fueron raros, la modalidad que más los presentó fue la fotoquimioterapia (26%).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Saúl, A. Lecciones de Dermatología. 14ª Ed. México: Méndez Editores; 2001.
- 2) Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, et al. Fitzpatrick, Dermatología en Medicina General. 5ª Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2001. p. 527-555
- 3) Paredes, CG. Aspectos epidemiológicos y clínicos de la psoriasis en pacientes mexicanos: Experiencia de la Clínica de Psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital General de México. México: UNAM; 2002.
- 4) Henseler, T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: S1-S11.
- 5) Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S51-6.
- 6) Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 643- 8.
- 7) Abel, EA. Fototerapia. En: Lebwohl, M, Zanolli, M (ed). Clínicas Dermatológicas. Psoriasis. Madrid, Interamericana – McGraw – Hill, 1996, 919 -929.
- 8) Norval M, McBride WH. What's new in photoimmunology?. *Photodermatol photoimmunol Photomed* 2004; 20: 126-128.
- 9) Zanolli, M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S78 – 86.
- 10) Ibbotson SH, Bilsland D, Cos NH, Dawe RS, Diffey B, et al. Guidelines. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151: 283-297.
- 11) Saricaoğlu H, Karadogan SK, Başkan EB, Tunalı Ş. Narrowband UVB therapy in the treatment of lichen planus. *Photodermatol photoimmunol Photomed* 2003; 19: 265-267.
- 12) Porneuf M, Guillot B, Barneon G, Guilhou JJ. Eosinophilic pustular folliculitis responding to UVB therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 259 – 60.
- 13) Busness MR, Lim HW, Hatcher VA, et al. Eosinophilic pustular folliculitis in the acquired immunodeficiency syndrome: treatment with ultraviolet B phototherapy. *N Engl J Med* 1988; 318: 1183-6.
- 14) Pirkhammer D, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (TL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 964-968.
- 15) Clark C, Dawe R, Evans A, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL – 01 phototherapy for patch – stage Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol* 2000; 136: 748-752.
- 16) Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311 nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1377-1380.
- 17) Samson SY, Gielczyk R, Scherschun L, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B treatment for vitiligo, pruritus and inflammatory dermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 164-168.
- 18) González-Soto RF, Llorens TF. Psoralenos y UVA (PUVA), 20 años de experiencia clínica. *Dermatología Rev Mex* 1994; 38 (5 Supl): 70-76.

- 19) Roelandts, R. The history of phototherapy: Something new under the sun?. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 926 – 30.
- 20) González, E. PUVA en psoriasis. En: Lebwohl, M, Zanolli, M (ed). *Clínicas Dermatológicas. Psoriasis*. Madrid, Interamericana – McGraw – Hill, 1996, 931 – 948.
- 21) Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata-does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br J Dermatol* 1993; 129: 42-44.
- 22) Honig B, Morison WL, Karp D. Photochemotherapy beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 775-90.
- 23) El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, Bosseila M, Nada H, et al. Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. A clinico-pathologic study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 148-156.
- 24) Swinehart JM, Lowe NJ. UVABA therapy for psoriasis. Efficacy with shortened treatment times with the combined use of coal tar, anthralin, an metal halide ultraviolet machines. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 594-7.
- 25) Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316: 297-303.
- 26) Kopera D, Wolf P. Failure of prolonged extracorporeal photopheresis in the treatment of alopecia areata universalis in two patients. *Dermatology* 2003; 207: 427-428.
- 27) Krutmann J, Schopf E. High-dose UVA1 therapy: A novel and highly effective approach for the treatment of patients with acute exacerbation of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992; 176 (Suppl): 120-2.
- 28) Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, et al. High-dose UVA1 therapy in the treatment in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 225-30
- 29) Richter HI, Billman-Eberwein C, Grewe M, Stege H, Berneburg M, et al. Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 585-8
- 30) Muchenberger S, Schöpf E, Simon JC. Phototherapy with UV-A-I for generalized granuloma annulare. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1605.
- 31) Janiga JJ, Ward DH, Lim HW. UVA-I as a treatment for scleredema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 210-211.
- 32) Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2003; 148: 626-637.
- 33) Leaute-Labreze C, Saillour R, Chene G, Cazenav C, Luxey-Bellocq ML, et al. Saline spa water or combined water and UV-B for psoriasis vs conventional UV-B. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1035-1039,
- 34) Arnold WP, van Andel D, de Hoop L, de Jong-Tieben M, Visser van A. A comparison of the effect of narrow-band ultraviolet B in the treatment of psoriasis after salt-water baths and after 8-methoxypsoralen baths. *Br J Dermatol* 2001; 145: 352.
- 35) Koo, J, Lebwohl, M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 51-9.
- 36) Gold MH, Goldman MP. 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy. Where we have been and where we are going. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1077-84.

- 37) Fink-Puches R, Wolf P, Kerl H. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma by Instillation of aminolevulinic acid and irradiation with visible light. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1494-95.
- 38) Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Capezzeri R, Sala R, Zane C. Photodynamic therapy of interdigital mycoses of the feet with topical application of 5-aminolevulinic acid. *Photodermatol photoimmunol Photomed* 2004; 20: 144-147.
- 39) Lui H, Hobbs L, Tope WD, Lee PK, Elmetts C, et al. Photodynamic therapy of multiple nonmelanoma skin cancers with veteporfin and red light-emitting diodes. Two-year results evaluatins tumor response and cosmetic outcomes. *Arch Dermatol* 2004; 140: 26-32.
- 40) Rhodes LE, de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, et al. Phodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma. Results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140: 17-23.
- 41) Kalka K, Merk H, Mukhtar. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 389-413.
- 42) Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146: 552-567
- 43) Gold M, Bridges TM, Bradshaw VL, Boring M. ALA-PDT and blue light therapy for hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol* 2004; 3 (Suppl 1): S32-5.
- 44) Taub AF. Photodynamic therapy in dermatology: history and horizons. *J Drugs Dermatol* 2004; 3 (Suppl 1); S8-25.
- 45) Moiin A. Photodynamic therapy for molluscum contagiosum infection HIV-coinfected patients: review of 6 patients. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 637-9.
- 46) Boehncke WH, König K, Kaufmann R, Scheffold W, Prummer O, et al. Photodynamic therapy in psoriasis: suppression of cytokine production in vitro and recording of fluorescence modification during treatment in vivo. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 300-3.
- 47) Hönigsman H, Szeimies RM, Knobler R, Fitzpatrick TB, Pathak MA et al. Fotoquimioterapia y terapia fotodinámica. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, et al. Fitzpatrick, *Dermatología en Medicina General*. 5ª Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2001. p. 3063-3086.
- 48) Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 973-978.
- 49) Charakida A, Seaton ED, Charakida M, Mouser P, Avgerinos A, et al. Phototherapy in the treatment of acne vulgaris: What is its role?. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 211-6
- 50) Bónis B, Kemény L, Dobozy A, Bor Z, Szabó G, et al. 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet* 1997; 350: 1522.
- 51) Rodewald EJ, Salam TH, Mellen BG, Feldman SR. The efficacy of 308 nm laser treatment of psoriasis compared to historical control. *Dermatology Online J* 2003; 7 (2): 4. disponible en: URL: <http://www.dermatologyonline>
- 52) Housman TS, Pearce DJ, Feldman SR. A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser. *J Dermatol Treat* 2004; 15: 94-7.
- 53) Thronton CS, Barbagallo J, Weinberg JM. A review ot the 308-nm excimer laser in the treatment of psoriasis. *Cutis* 2001; 68: 351-2.

- 54) Asawanonda P, Anderson R, Chang Y, Taylor CR. 308 Excimer laser for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 619-624
- 55) Kemény L, Bónis B, Dobozy A, Bor Z, Szabó G, et al. 308 Excimer laser for the treatment of psoriasis. In Reply. *Arch Dermatol* 2001; 137: 95-96
- 56) Feldman SR, Mellen BG, Salam TH, Fitzpatrick RE, Geronemus RG et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: Result of multicentric study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 900-6.
- 57) Prater MR, Blaylock BL, Holladay SD. Molecular mechanisms of cis-urocanic acid and permethrin-induced alterations in cutaneous immunity. *Photodermatol photoimmunol Photomed* 2003; 19: 287-294.
- 58) Carrascosa, JM, Bigata, X. UVB – terapia de banda estrecha (TL – 01). *Piel* 1999; 14: 391 – 393.
- 59) Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 359.
- 60) Green C, Ferguson J, Lakshminpathi T, Johnson BE. 311 nm UVB phototherapy: an effective treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 691 – 696.
- 61) Van Weelden H, De La Faille HB, Young E, van der Leun JC. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 11 – 9.
- 62) Larko O. Treatment of psoriasis with a new UVB-lamp. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 357-9.
- 63) Karvonen J, Kokkonen EL, Ruotsalainen W. 311 nm UVB lamps in the treatment of psoriasis with Ingram regimen. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69: 82-5.
- 64) Picot E, Meunier L, Picot-Debeze MC, Peyron JL, Meynadier J. Treatment of psoriasis with a 311 nm UVB lamp. *Br J Dermatol* 1992; 127: 509 – 512.
- 65) Storbeck K, Hölzle E, Schürer N, Lehmann P, Plewig G. Narrow-band UVB (311 nm) versus conventional broad-band UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 227-31.
- 66) Coven T, Burack L, Guilleaudeau P, Keogh M, Ozawa M, et al. Narrowband UV-B produces superior clinical histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1514-1522.
- 67) Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 893-900.
- 68) British Photodermatology Group. An appraisal of narrowband (TL-01) UVB phototherapy. British Photodermatology Group Workshop Report (april 1996). *Br J Dermatol* 1997; 137: 327-330.
- 69) Stern R. Narrowband UV-B and psoriasis. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1587-88.
- 70) Dawe RS. A quantitative review of studies comparing the efficacy of narrow-band and broad-band ultraviolet B for psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 669-72.
- 71) Van Weelden H, Baart de la Faille H, Young E, van der Leun JC. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 212-5.
- 72) Tanew et al. Halfside comparison study on narrow-band UVB phototherapy versus photochemotherapy (PUVA) in the treatment of severe psoriasis. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 841.

- 73) Gordon PM, Diffey L, Matthews JNS, Farr PM. A randomised comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 728-732.
- 74) Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Hönigsmann H. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 519-524
- 75) Dawe RS, Cameron H, Yule S, Man I, Wainwright NJ et al. A comparison of TL-01 phototherapy B and bath-PUVA for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143 (Suppl 57): 15.
- 76) Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 325-328.
- 77) Stern R. A promising step forward in psoriasis therapy. *JAMA* 2003; 290: 3133-3135.
- 78) Ortel B, Perl S, Kinaciyan T, Calzavara-Pinton PG, Honigsmann H. Comparison of narrow band (311 nm) UVB and broad band UVA after oral or bath water 8 methoxypsoralen in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 736-40.
- 79) Khurshid K, Haroon TS, Hussain I, Pal SS, Jahangir M, et al. Psoralen-ultraviolet A therapy vs psoralen-ultraviolet B therapy in the treatment of plaque-type psoriasis: our experience with Fitzpatrick skin type IV. *Int J Dermatol* 2000; 39: 865-867.
- 80) De Berber DAR, Sakuntabhai A, Diffey BL, Matthews JNS, Farr PM. Comparison of psoralen-UVB and psoralen-UVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 577-81.
- 81) Scheinfeld H, Deleo, V. A review of studies that have utilized different combinations of psoralen and ultraviolet B phototherapy and ultraviolet A phototherapy. *Dermatology Online J* 2003; 9 (5): 7. Disponible en: URL: <http://www.dermatologyonline>
- 82) Sakuntabhai A, Diffey BL, Farr PM. Response of psoriasis to psoralen – UVB photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1993; 128: 296 – 300.
- 83) Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999; 140: 995-1009.
- 84) Snellman E, Strozyk M, Segerbäck D, Klimenko T, Hemminki K. Effect of the spectral range of UV lamp on the production of cyclobutane pyrimidine dimers in human skin in situ. *Photodermatol photoimmunol Photomed* 2003; 19: 281- 286.
- 85) Walters IB, Ozawa M, Cardinale I, Gilleaudeau P, Trepicchio WL, et al. Narrowband (312 nm) UV-B suppresses interferon and Interleukin (IL) 12 and increases IL-4 transcripts. Differential regulation of cytokines at the single-cell level. *Arch Dermatol* 2003; 139: 155-161.
- 86) Garssen J, Vandebriel RJ, De Gruijl FR, Wolvers DA, Van Dirjk M, et al. UVB exposure – induced systemic modulation of Th1- and Th2- mediated immune responses. *Immunology* 1999; 97: 506 – 14.
- 87) McLoone P, Man I, Yule S, Fluitman A, van Loveren H, et al. Whole-body UVB (TL-01) or UVA-I irradiation does not alter the levels of immunomodulatory cytokines in the serum of human volunteers. *Photodermatol photoimmunol Photomed* 2004; 20: 76-80

- 88) Dawe RS, Cameron H, Yule S, Man I, et al. UV-B Phototherapy clears psoriasis through local effects. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1071-1076.
- 89) Gibbs NK, Dawe RS, Ferguson J. Narrowband UV-B phototherapy clears psoriasis through a combination of local and systemic effects. *Arch Dermatol* 2003; 139: 665-666
- 90) Enk CD, Shahar I, Amriglio N, Rechavi G, Kaminski N, et al. Gene expression profiling of in vivo UVB-irradiated human epidermis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 129-137.
- 91) Henriksen M, Na R, Ågren S, Wulf HC. Minimal erythema dose after multiple UV exposures depends on pre-exposure skin pigmentation. *Photodermatol photoimmunol Photomed* 2004; 20: 163-169.
- 92) Youn JI, Park JY, Jo SJ, Rim JH, Choe YB. Assessment of usefulness of skin phototype and skin color as the parameter of cutaneous narrow band UVB sensitivity in psoriasis patients. *Photodermatol photoimmunol Photomed* 2004; 20: 261-264
- 93) Hofer A, Fink-Puches R, Kerl H, Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 96-100.
- 94) Alora MBT, Taylor CR. Narrow-band (311 nm) UVB phototherapy: an audit of the first year's experience at the Massachusetts General Hospital. *Photodermatol Photoimmunol* 1997; 13: 82 – 84.
- 95) Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment?. *Br J Dermatol* 1998; 138: 833-39.
- 96) George SA, Bilsland DJ, Wainwright NJ, Ferguson J. Failure of coconut oil to accelerate psoriasis clearance in narrow-band UVB phototherapy or photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1993; 128: 301 – 305.
- 97) Lebwohl M, Martinez J, Weber P, DeLuca R. Effects of topical preparations on the erythemogenicity of UVB: implications for psoriasis phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 469-71.
- 98) Hudson-Peacock MJ, Diffey BI, Farr PM. Photoprotective action of emollients in ultraviolet therapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 361 – 65.
- 99) George SA, Bilsland DJ, Johnson BE, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1993; 128: 49-56.
- 100) Stern RS, Armstrong RB, Anderson TF, Bickers DR, Lowe NJ, et al. Effect of continued ultraviolet B phototherapy on the duration of remission of psoriasis: A randomized study. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 546-52.
- 101) Taylor CR, Stern RS. Magnitude and duration of UVB-induced tolerance. *Arch Dermatol* 1991; 127: 673 – 677.
- 102) Menter A, Cram DL. The Goeckerman regimen in two psoriasis day care centers. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 59-65.
- 103) Krutman J. Fotomedicina terapéutica: fototerapia. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, et al. *Fitzpatrick, Dermatología en Medicina General*. 5ª Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2001. p. 3052-3063.
- 104) Stern R, Janusz BZ, DeEtta MK. Lack of consensus among experts on the choice of UV therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1187-1192.

- 105) Apgar B. Comparing therapies for chronic plaque like psoriasis. *Am Fam Physician* 1999; 60; 1524.
- 106) Pardasani AG, Feldman SR, Clark AR. Treatment of psoriasis: An algorithm based approach for primary care physicians. *Am Fam Physician* 2000; 61: 725
- 107) Spuls PI, Bossuyt PMM, van Everdingen JJE, Witkamp L, Bos JD. The development of practice guidelines for the treatment of severe plaque form psoriasis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1591-1596.
- 108) Hönigsman H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 343-50
- 109) Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197-204
- 110) Meola T, Soter NA, Ostreicher R, Sanchez M, Moy JA. The safety of UVB phototherapy in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 216-20
- 111) Pittelkow MR, Perry HO, Miller SA, et al. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. *Arch Dermatol* 1981; 117: 465 – 8.
- 112) Stern R, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 1994; 73: 2759 – 64.
- 113) Stern RS, Zierler S, Parrich JA. Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. *Lancet* 1980; 1: 732-5.
- 114) Pasker-de Jong PCM, Wielink G, van der Valk PGM, van der Wilt GJ. Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer. A systematic review of the literature. *Arch Dermatol* 1999; 135: 834-840.
- 115) Man I, Cromble IK, Dawe RS, Ferguson J. The photocarcinogenic risk of narrowband TL-01 ultraviolet B phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl 64): 12.
- 116) Farr PM, Diffey BL, Higgins EM, Matthews, JN. The action spectrum between 320 y 400 nm for clearance of psoriasis photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1991; 124: 372-4.
- 117) Ortel B, Gange RW. An action spectrum for the elicitation of erythema in skin persistently sensitized by photobound 8-methoxypsoralen. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 781-5.
- 118) Deng H, Yan C, Hu Y, Xu Y, Liao K. Photochemotherapy inhibits angiogenesis and induces apoptosis of endothelial cells in vitro. *Photodermatol photoimmunol Photomed* 2004; 20: 191-199.
- 119) Abdel-Naser MB, Hann SK, Bystryjn JC. Oral psoralen with UV-A therapy releases circulating growth factor (s) that stimulates cell proliferation. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1530-1533.
- 120) Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 454 – 9.
- 121) Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 328 – 335. (Resumen)
- 122) Henseler T, Wolff K, Honigsman H, Christophers E. Oral 8 – methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981; 1: 853 – 857.
- 123) Tran D, Kwok YK, Goh CL. A retrospective review of PUVA therapy at the National Skin Centre of Singapore. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 164 – 167.

- 124) British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130: 246-255.
- 125) Horn TD, Morison WL, Farzadegan H, Zmudzka BZ, Beer JZ. Effects of psoralen plus UVA radiation (PUVA) on HIV-1 in human beings: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 735-40.
- 126) Ranki A, Puska P, Mattinen S, Lagerstedt A, Krohn K. Effect of PUVA on immunologic and virologic findings in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 404-10
- 127) Stern RS, Lange R. Outcomes of pregnancies among women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 347-50.
- 128) Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol photoimmunol Photomed* 2004; 20: 69-75.
- 129) Stern RS. Ocular lens findings in patients treated with PUVA. *Photochemotherapy Follow-up Study. J Invest Dermatol* 1994; 103: 534-8.
- 130) Borroni G, Zaccone C, Vignati G, Fietta A, Gatti M, et al. Lymphopenia and decrease in the total number of circulating CD3+ and CD4+ T cells during "long term" PUVA treatment for psoriasis. *Dermatologica* 1991; 183: 10-4. (Resumen)
- 131) Moscicki RA, Wimberly J, Parrish JA, et al. Reduction of the fraction of circulating helper – inducer T cells identified by monoclonal antibodies in psoriatic patients treated with long-term psoralen/ultraviolet-A radiation (PUVA). *J Invest Dermatol* 1982; 79: 205- 208.
- 132) Morison WL, Winbely J, Parrish JA, Bloch KJ. Abnormal lymphocyte function following long-term PUVA therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 1983; 108: 445-50.
- 133) Morison WL. Subacute phototoxicity caused by treatment with oral psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1609.
- 134) Van Praag MCG, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, Rosendaal FR, Mommaas AM et al. PUVA keratosis. A clinical and histopathologic entity associated with an increased risk of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 412-7.
- 135) Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 300: 809 – 13. (Resumen)
- 136) Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med* 1984; 310: 1156 – 61.
- 137) Stern R, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 1994; 73: 2759 – 64.
- 138) Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, et al. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet* 1991; 338: 91 – 3.
- 139) Studniberg HM, Weller P. PUVA, UVB, psoriasis and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 1013-22.
- 140) Stern RS, Lange R. Non – melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five a ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1998; 91: 120 – 124.
- 141) Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet-A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. *N Engl J Med* 1990; 322: 1093 – 7.

- 142) Wolff K, Honingsmann H. Genital carcinomas in psoriasis patients treated with photochemotherapy. *Lancet* 1991; 16: 337 – 39.
- 143) Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes D, Hoenigsmann H, et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 595-598.
- 144) Henseler T, Christophers E, Honigsmann H, Wolff K. Skin tumors in the European PUVA study. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 108 – 16
- 145) Lindelöf B, Sigurgeirsson B. PUVA and cancer: a case-control study. *Br J Dermatol* 1993; 129: 39-41.
- 146) Maier H, Schemper M, Ortel B, Binder M, Tanew A, Honigsmann H. Skin tumors in photochemotherapy for psoriasis: a single center follow-up of 496 patients. *Dermatology* 1996; 193: 185-91.
- 147) Gupta AK, Stern RS, Swanson NA, Anderson TF. Cutaneous melanomas in patients treated with psoralens and ultraviolet A. A case report and experience of the PUVA Follow-up Study. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 67-76.
- 148) Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA follow-up study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1041 – 1045.
- 149) Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 755-61.
- 150) Wolff K. Should PUVA be abandoned?. *N Engl J Med* 1997; 336: 1090-1
- 151) Morison WL. Variations of PUVA: Practical and effective? *Arch Dermatol* 1998; 134: 1286-1288.
- 152) Pham CT, Koo YM. Plasma levels of 8-methoxypsoralen after topical paint PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 460 – 6.
- 153) Coven, TR, Murphy FP, Gilleaudeau P, Cardinale I, Krueger JG. Trimethylpsoralen Bath PUVA is a remittive treatment for psoriasis vulgaris. Evidence that epidermal immunocytes are direct therapeutic targets. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1263-1268.
- 154) Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Berne B. Comparison of the carcinogenic potential of trioxsalen bath PUVA and oral methoxsalen PUVA. A preliminary report. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1341-1344.
- 155) Hannuksela A, Pukkala W, Hannuksela M, Karvonen J. Cancer incidence among Finnish patients with psoriasis treated with trioxsalen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 685-9.
- 156) Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Lindelöf B, Berne B, et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 497-501.
- 157) Menter A, Cram DL. The Goeckerman regimen in two psoriasis day care centers. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 59-65.
- 158) Lebwohl, M, Suad, A. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487 – 98.
- 159) Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-30.
- 160) Ashcroft D, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CEM. Combinations regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1536-1543

- 161) Speight EL, Farr PM. Calcipotriol improves the response of psoriasis to PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130: 79-82.
- 162) Lebwohl M, Hecker D, Martinez J, Sapadin A, Patel B. Interactions between calcipotriene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 93-5.
- 163) Woo WK, McKenna. Combination TL01 ultraviolet B phototherapy and topical calcipotriol for psoriasis: a prospective randomized placebo controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2003; 149: 146-50.
- 164) Hecker D, Worsley J, Yueh G, Kuroda K, Lebwohl M. Interactions between tazarotene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol* 1999; 927-30.
- 165) Behrens S, Grundmann-Kollmann M, Schiener R, Peter R-U, Kerscher M. Combination phototherapy of psoriasis with narrow-band UVB irradiation and topical tazarotene gel. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 493-5.
- 166) Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, et al. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 591-4.
- 167) Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: S22-4.
- 168) Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, et al. Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 544-53.
- 169) Green C, Lakshmiopathi T, Johnson BE, Ferguson J. A comparison of efficacy and relapse rates of narrowband UVB (TL-01) monotherapy vs. etretinate (reTL-01) vs. etretinate-PUVA (rePUVA) in the treatment of psoriasis patients. *Br J Dermatol* 1992; 127: 5-9.
- 170) Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate—ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 758-62.
- 171) Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 46-51
- 172) Petzelbauer P, Hönigsmann H, Langer K, et al. Cyclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1990; 123: 641-47.
- 173) Calzavara-Pinton P. Narrow band UVB (311 nm) phototherapy and PUVA photochemotherapy: A combination. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 687-90.
- 174) Montaz TK, Parrish JA, Combination of psoralens and ultraviolet A and ultraviolet B in the treatment of psoriasis vulgaris: a bilateral comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 461-6.
- 175) Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 454 – 9.
- 176) Valley, D. Proceedings of the Psoriasis combination and rotation Therapy Conference. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 315-21.
- 177) Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis A new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: S25-8.
- 178) Chen S, Shaheen A, Garber A. Cost-effectiveness and cost-benefit analysis of using methotrexate vs Goeckerman therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1602-8.

- 179) Sander HM, Morris LF, Phillips CM, Harrison PE, Menter A. The annual cost of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 422-5
- 180) Hartman M, Prins M Swinkels OQJ, Severens JL, de Boo Th, et al. Cost-effectiveness analysis of a psoriasis care instruction programme with dithranol compared with UVB phototherapy and inpatient dithranol treatment. *Br J Dermatol* 2002; 147: 538-544.
- 181) Almagro, M, Pozo J, Fonseca E. Protocolos de fototerapia en psoriasis. *Piel* 1999; 14: 163-169.
- 182) Callen JP, Krueger GG, Lebwohl, M, McBurney EI, Mease P, et al. AAD consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49: 897-99.
- 183) Lebwohl, M. Innovations in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51; S40-41