

Conceptos actuales de medicina basada en la evidencia sobre el uso de fototerapia en pacientes con psoriasis

PRIMERA PARTE: FOTOQUIMIOTERAPIA (PUVA) EN PSORIASIS

Current concepts of evidence-based medicine in phototherapy in psoriatic patients Part I. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis

Manuela Cadavid¹, Catalina Santa¹, Sol Beatriz Jiménez²

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

2. Médica dermatóloga; jefe, Servicio de Dermatología, Grupo Dermatología CES, Universidad CES, Medellín, Colombia

Resumen

La fototerapia constituye uno de los pilares del tratamiento de la psoriasis y se considera una herramienta de gran eficacia y relativa seguridad. La fotoquimioterapia con radiación ultravioleta A más psoraleno (PUVA), ha sido una de las más utilizadas, demostrando buenos resultados y altas tasas de remisión; sin embargo, dado su potencial carcinogénico, su uso se ha ido restringiendo. Actualmente se reserva para los casos de psoriasis grave y recalcitrante o resistente, o como coadyuvante a otros tratamientos. Se presenta la revisión de algunos aspectos importantes de este tipo de tratamiento y de los protocolos para su uso, con el fin de motivar el uso adecuado de esta opción terapéutica.

PALABRAS CLAVE: psoriasis, fotoquimioterapia, PUVA

Summary

Phototherapy is a mainstay in the treatment of psoriasis and is considered an effective and relative safe option. Photochemotherapy with UVA radiation plus psoralen has been one of the most used of these therapies, showing good results and high rates of clearance, however, given its carcinogenic potential, its use has been set aside. Today it is reserved for severe or refractory cases. We present a review of some important aspects of this therapy and protocols for its use, encouraging the proper use of this therapeutic tool.

KEY WORDS: psoriasis, photochemotherapy, PUVA

Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria e hiperproliferativa que afecta predominantemente la piel. Tiene una prevalencia aproximada de 2 a 3 % de la población mundial^{1,2}.

Actualmente los principales objetivos del tratamiento para la psoriasis son la mejoría de las lesiones y man-

tener al paciente en remisión completa o parcial por el mayor tiempo posible, sin causar efectos secundarios asociados al tratamiento. Para este fin, se han implementado nuevas modalidades terapéuticas tópicas y sistémicas, mejorando las tasas de remisión de los pacientes con psoriasis leve y moderada. Sin embargo, las formas graves de psoriasis representan retos terapéuticos difíciles. Un pilar en el tratamiento de estos casos

es la fototerapia, la cual permanece como una opción terapéutica esencial para los pacientes con psoriasis, ya que se considera eficaz, costo-efectiva y, por lo general no produce los efectos sistémicos e inmunosupresores de los tratamientos sistémicos tradicionales o de los nuevos tratamientos biológicos^{2,3}.

La fototerapia en forma de luz solar natural ha sido utilizada por miles de años para varias enfermedades de la piel. Actualmente, se encuentra disponible como luz ultravioleta A más psoraleno sistémico (*Psoralen and Ultraviolet A*, PUVA), luz ultravioleta A 1 (UVA1) y luz ultravioleta B de banda ancha (UVB) y de banda estrecha (UVB BE)^{1,4}.

La fototerapia para el tratamiento de la psoriasis está indicada en los casos de compromiso extenso, definido como el de un área corporal mayor de 10 %, un índice de gravedad y área de psoriasis (*Psoriasis Area And Severity Index*, PASI) mayor o igual a 10 o un índice de calidad de vida en dermatología (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) mayor o igual a 10; también, en formas eritrodérmicas o pustulosas, en psoriasis que produzca discapacidad emocional o física y en la resistente a otras tratamientos^{1,3}.

Fotoquimioterapia (PUVA)

La fotoquimioterapia es un tratamiento que emplea luz ultravioleta A asociada a psoralenos, un grupo de compuestos fotosensibilizadores que actúan sobre las células para promover los efectos de la luz UVA (320 a 400 nm)³.

La implementación de la fototerapia con UVA más psoraleno se remonta a miles de años atrás en el antiguo Egipto y la India, cuando era usado para el tratamiento de pacientes con vitíligo; en ese entonces utilizaban extractos de plantas y semillas que contenían psoralenos naturales, de forma tópica, con la subsecuente irradiación con luz solar. La PUVA tomó su forma moderna en 1947, usada igualmente para el tratamiento de vitíligo y, subsecuentemente, para la psoriasis por Pinkus en 1951^{1,4}.

En 1974, Parrish, *et al.*, introdujeron por primera vez la combinación de radiación UVA con metoxisáleno oral para el tratamiento de la psoriasis y sugirieron el acrónimo PUVA. Observaron que esta combinación había producido la remisión completa de las lesiones de psoriasis en 21 pacientes y, en 16 de ellos, mostró ser más efectiva que la luz ultravioleta convencional⁵. Posteriormente, se comprobó que la combinación de psoraleno y radiación UVA producía un efecto terapéutico, que no se lograba con cada uno de estos elementos por separado⁶.

En 1982, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó

la PUVA para el tratamiento de la psoriasis⁷. Actualmente, la PUVA se considera un pilar para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave, y ha demostrado mejoría en el PASI de 75 % o más, por lo que se considera un tratamiento muy efectivo⁶.

Se han propuesto muchos protocolos para la utilización de PUVA^{8,9,10}; sin embargo, no se ha logrado un consenso sobre un esquema terapéutico en particular.

Mecanismo de acción y farmacodinamia

Existen tres psoralenos actualmente utilizados: el 8-metoxipsoraleno (8-MOP) y el 5-metoxipsoraleno (5-MOP), los cuales son furo-cumarínicos y se diferencian por la posición del grupo metoxílico en el anillo cumarínico, y el 4, 5', 8-trimetilpsoraleno (TMP), que se usa para baños con PUVA^{1,3,4}.

La fotoquimioterapia produce un efecto terapéutico esencialmente local, mediante varios mecanismos. La irradiación con PUVA tiene efectos en los queratinocitos epidérmicos y las células de Langerhans, similares a los de la radiación UVB; no obstante, debido a que la radiación UVA penetra más profundo en la dermis, también tiene efectos en células dendríticas, fibroblastos, células endoteliales, mastocitos y células inflamatorias que infiltran la piel como granulocitos y linfocitos T^{1,3}.

Inicialmente, una molécula de psoraleno se intercala en el ADN de doble cadena; luego, con la radiación UVA, se absorbe un fotón de luz, seguido de la unión de una base de timina y la absorción de un fotón adicional de luz, fijándose otra timina, y así sucesivamente. El psoraleno intercalado con el ADN inhibe la replicación de éste y detiene el ciclo celular^{1,3}.

Además, la fototerapia con PUVA induce la formación de especies reactivas de oxígeno que llevan a daño de la membrana basal y mitocondrial, y a una eventual muerte de las células presentadoras de antígeno³.

Dosis y vías de administración

En Estados Unidos el psoraleno más comúnmente utilizado es el 8-MOP. Este tiene una presentación cristalina, la cual se administra a una dosis de 0,6 mg/kg, dos horas antes de la irradiación con PUVA, y una presentación encapsulada que se administra a una dosis de 0,4 mg/kg, 90 minutos antes^{1,3}. Las preparaciones líquidas inducen niveles pico más rápidos en plasma, mayores y más fácilmente reproducibles que las preparaciones cristalinas⁴.

Los psoralenos se degradan en el hígado y se excretan en la orina en 12 a 24 horas. Debido a un mecanismo de primer paso, pequeñas modificaciones de la dosis del psoraleno alteran considerablemente sus niveles en el

plasma. Esta es la principal razón por la que hay gran variabilidad en los niveles plasmáticos en un mismo paciente o entre varios, lo que lleva a que las dosis administradas no siempre sean las óptimas⁴.

El 8-MOP produce con frecuencia náuseas y otros síntomas gastrointestinales, por lo que se ha intentado disminuir estos efectos utilizando una dosis más baja, lo que se compensa con un aumento en la dosis de la irradiación, o sustituyéndolo por 5-MOP a dosis de 1,2 a 1,5 mg/kg².

En el estudio de Calzavara-Pinton, *et al.*, en el que se comparó la eficacia y tolerabilidad de 5-MOP (1,2 mg/kg) frente a la de 8-MOP (0,6 mg/kg) en 25 pacientes con psoriasis crónica, se encontró que ambos tratamientos eran eficaces en la remisión de las lesiones con un número equiparable de sesiones, pero el 5-MOP requería mayores dosis acumulativas de UVA. Esto se explica por la menor fototoxicidad del 5-MOP y su mayor actividad "pigmentogénica". En este estudio también se demostró la mayor tolerabilidad del 5-MOP, presentándose únicamente náuseas en un paciente, mientras que, durante el tratamiento con 8-MOP, siete pacientes presentaron náuseas y vómito, seis, quemaduras y, otros tres, prurito. En vista de esto, el 5-MOP ha empezado a ser utilizado con mayor frecuencia, sobre todo en Europa¹¹. En Colombia, se dispone del psoraleno 8-MOP.

PUVA tópica

Consiste en la aplicación directa del psoraleno en la piel, con exposición posterior a UVA. Ha sido utilizado ampliamente, sobre todo en el manejo de dermatosis crónicas de palmas y plantas^{1,10}.

En un estudio retrospectivo que incluía 40 pacientes con dermatosis crónicas palmo-plantares, se comparó la eficacia en 15 pacientes tratados con PUVA oral y 25 pacientes manejados con PUVA tópica. Se encontró que las dos modalidades eran igualmente efectivas¹².

Se ha visto que la tasa de aclaramiento de la PUVA tópica en la psoriasis, varía entre un 30% con el uso de inmersiones locales o ungüento al 0,1 %, y un 87% usando emulsión al 0,15 %¹⁰.

Esta modalidad terapéutica se prefiere a la PUVA oral en los siguientes casos: disfunción hepática, intolerancia gastrointestinal o situaciones en las que es difícil determinar la absorción (por ejemplo, ileostomía); pacientes con cataratas o aquellos que no usen adecuadamente protección ocular; los que requieran menor tiempo de irradiación, como niños, claustrofóbicos o pacientes de raza negra que requieren altas dosis de PUVA; y, finalmente, los que tomen medicamentos que interactúen con el psoraleno^{1,10}.

Baños PUVA

Los baños PUVA son una forma tópica de PUVA, en la cual el psoraleno se aplica en una solución acuosa diluida, en lugar de administrarse de manera sistémica.

Este tratamiento fue descrito por primera vez por Fischer y Alsins, quienes usaron trioxaleno más lámparas de dispersión de radiación UVA, UVB y radiación visible, con buenos resultados y sin aparentes efectos sistémicos¹³.

En 1978, se realizó el primer estudio en que se comparó la PUVA oral con PUVA con baños con tioxaleno, y se demostró la gran eficacia de esta variante de fototerapia en 72 pacientes con psoriasis, con buenos y excelentes resultados en el 92 % de los casos; se encontraron efectos secundarios solo en dos pacientes: reacción de hipersensibilidad en uno y quemadura con formación de ampollas en otro¹⁴.

Hasta el 2000 no existían protocolos para PUVA tópica y el esquema terapéutico se basaba en el de PUVA oral; entonces, se recomendaban cuatro tratamientos semanales en dos días consecutivos, seguidos por un día de descanso¹⁵.

Actualmente, existe gran variedad en los métodos utilizados para la aplicación de este tratamiento; el protocolo estadounidense propone, para el uso de PUVA tópica, los mismos principios que para el de PUVA oral¹⁶. El protocolo europeo es más específico y recomienda disolver 30 ml de 8-MOP en loción al 12 % en 140 litros de agua a 37 °C, permanecer en la bañera por 15 minutos y, en seguida, exposición inmediata a UVA (**TABLA 1 Y 2**)¹⁰. Si se emplea TMP, que es un fotosensibilizador más potente, se deben ajustar las dosis más cuidadosamente¹.

Las ventajas de los baños PUVA son la disminución de los efectos sistémicos, como náuseas, la reducción del riesgo de carcinogénesis y un menor tiempo de fotosensibilidad, mientras que la principal desventaja es la posible incomodidad para el paciente¹⁵.

Además, se ha visto que la duración de la remisión después de un tratamiento adecuado es significativamente mayor con los baños PUVA, comparada con la PUVA oral y UVB, aunque la duración del tratamiento fue significativamente mayor con los baños PUVA¹⁷.

Protocolos

Los protocolos actuales de PUVA varían en cuatro aspectos principales: la dosis de inicio, la frecuencia de los tratamientos por semana, los incrementos en la dosis de UVA y el tratamiento de mantenimiento. A pesar de sus diferencias, todos han demostrado ser muy efectivos para la psoriasis, con unas tasas de éxito que varían entre 88 y 92 %^{9,16,18,19}.

Guías británicas		Guías alemanas	
Dosis inicial	Según DEM PUVA oral: 70 % DEM Baños PUVA: 40-50 % DEM	Dosis inicial	Según DEM PUVA oral: 75 % DEM Baños PUVA: 20-30 % DEM
Psoraleno	<p>PUVA oral con 8-MOP Si presenta náuseas, cambiar a 5-MOP o a baños PUVA con 8-MOP o TMP</p> <p>Baños PUVA con 8-MOP Disolver 30 ml de loción de 8-MOP al 1,2% en 140 L de agua a 37 °C, para una concentración final de 2,6 mg/L.</p> <p>Baños PUVA con TMP Disolver 50 mg de TMP en 100 ml de etanol y mezclarlo en 150 L de agua a 37 °C, para una concentración final de 0,33 mg/L. Baño por 15 minutos seguido de exposición inmediata a UVA</p> <p>PUVA oral y baños PUVA con 8-MOP, con base en DEM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin eritema: 40 % • Eritema leve: 20 % • Respuesta notable: 0 % <ul style="list-style-type: none"> - Basado en el tipo de piel: incrementos ajustados - TMP: incrementos del 50 % de la dosis inicial en cada tratamiento 	Psoraleno	<p>PUVA oral 0,6 mg/kg oral de 8-MOP 1,2 mg/kg de 5-MOP</p> <p>Baños PUVA 0,5-1 mg/L 8-MOP 0,33 mg TMP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si hay eritema: igual dosis hasta que se resuelva. • Si hay eritema grave: suspender hasta que haya recuperación completa, luego iniciar el 50 % de la última dosis y de ahí en adelante, incrementos máximos del 10 %. • Incrementos máximos del 30 % de DEM
Incremento de la dosis	Frecuencia	Dos a cuatro veces por semana (máximo cada 72 horas)	
Frecuencia	Número de tratamientos por ciclo	Hasta obtener remisión clínica	
Número de tratamientos por ciclo	Número total de tratamientos	150 a 200 tratamientos	
Número total de tratamientos	Mantenimiento	Sin mantenimiento	
Mantenimiento	Tratamiento combinado	No combinar con ciclosporina. La combinación con metotrexato es posible.	

TABLA 1. Guías británicas de PUVA^{9,10}

Tabla realizada por las autoras a partir de los siguientes artículos: British Photodermatology Group guidelines for PUVA. Br J Dermatol. 1994;130:246-55⁹. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J, *et al.* Guidelines for topical PUVA: A report of a workshop of the British Photodermatology Group. Br J Dermatol. 2000;142:22-31¹⁰

A partir de varios estudios clínicos, llevados a cabo principalmente por un grupo estadounidense y uno europeo, se han tratado de establecer diferentes esquemas y así determinar cuál es más seguro y eficaz^{16,18}.

El protocolo europeo (**TABLAS 1 Y 2**) se basa en la eva-

TABLA 2. Protocolo de la Sociedad Dermatológica Alemana (8)

Tabla realizada por las autoras a partir del siguiente artículo: Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, *et al.* German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res. 2007;299:111-38⁸

luación inicial de la dosis de eritema mínimo (DEM) la cual es la dosis mínima de radiación UVA que produce un eritema uniforme, usualmente observada 72 horas después de la ingestión del psoraleno¹⁸. Sin embargo, se ha visto que el eritema puede no establecerse completamente hasta 96 horas después, sobre todo si es con baños PUVA, por lo que la evaluación a las 72 horas llevaría a una subestimación del efecto fototóxico en algunos pacientes, con el consiguiente riesgo de presentar

Guías de Zanolli	
Dosis inicial	Según fototipo: I-III: 2 J/cm ² IV-VI: 4 J/cm ²
Psoraleno	0,5 mg/kg oral de 8-MOP 1,5 horas antes del tratamiento
Incremento de la dosis	1 J/cm ²
Frecuencia	Tres veces por semana

TABLA 3. Protocolo de PUVA de Zanolli²⁰

Tabla realizada a partir del siguiente artículo: Zanolli M. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004;22:397-406.²⁰

Fototipo	Dosis inicial (J/cm ²)	Incrementos (J/cm ²)	Dosis máxima (J/cm ²)
I	1	0,5	8
II	1	1	8
III	2	1	12
IV	2	1	12
V	4	1	20
VI	4	1	20

TABLA 4. Dosis inicial e incrementos de PUVA, según Zanolli (27)
Modificado de: Zanolli MD, Feldman SR. Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. (27)

fototoxicidad aguda y exposición a mayores dosis de UVA probablemente innecesarias^{1,20}. Según esto, sería más prudente esperar una semana antes de iniciar el tratamiento con PUVA, para así asegurarse de no pasar por alto el pico retardado del eritema^{1,17}.

A diferencia del grupo europeo, el grupo estadounidense se basa en la evaluación del fototipo para la dosis inicial de PUVA (**TABLAS 3 Y 4**)²¹. Esta propuesta ha sido adoptada con frecuencia en la práctica clínica por su mayor conveniencia para el médico y el paciente, debido a la facilidad de su realización^{1,16}. Sin embargo, este método presenta algunas desventajas, como la limitada confiabilidad del reporte que hacen los pacientes sobre su tendencia a broncearse o quemarse, y la variabilidad e inconsistencias entre evaluadores. Por el contrario, la medida de la DEM tiene en cuenta la farmacocinética del psoraleno y la respuesta individual a la radiación¹⁹.

En un estudio comparativo multicéntrico, el grupo europeo demostró una respuesta por encima de la notable mejoría en 88,8 % de los pacientes, lograda en promedio con 20 exposiciones, con una duración de la

fase de remisión de las lesiones de 5,3 semanas, con una dosis acumulativa total de 96 J/cm². En este estudio se encontró, además, que no existía diferencia entre los pacientes a quienes se les hizo tratamiento de mantenimiento y los que no lo recibieron, y se concluyó que esta medida no prevenía las recurrencias y, por lo tanto, no era necesaria en todos los casos¹⁸.

Al comparar estos resultados con los del grupo estadounidense, se observa que las tasas de remisión y el número de sesiones fueron similares en ambos grupos, no obstante, el protocolo europeo requirió en promedio ocho semanas menos de tratamiento y 25 % menos de dosis acumulada que la requerida en el grupo estadounidense^{16,17}.

En otro estudio de 37 pacientes, en el que se compararon dos esquemas de PUVA, uno basado en la DEM y otro en el fototipo, evaluando en una mitad del cuerpo cada esquema, se demostró que no existía diferencia clínicamente significativa, siendo ambos esquemas efectivos y bien tolerados. Con el esquema basado en la DEM, el número de exposiciones fue significativamente menor para los pacientes con fototipos I y II, pero no con fototipos III. No hubo diferencia en cuanto al tiempo de remisión. Aunque la dosis acumulativa fue mayor con el esquema de DEM para todos los fototipos, el número de exposiciones requeridas para la remisión fue menor¹⁹.

Otro aspecto que se debe tener en cuenta, es la frecuencia de los tratamientos. En estudios recientes se ha demostrado que la disminución en la frecuencia a dos veces por semana y la menor agresividad de los esquemas de fototerapia y la subsecuente reducción de las dosis acumulativas de PUVA, mantienen tiempos iguales de remisión e igual eficacia global^{2,16,21,22,23,24}.

En un estudio controlado de distribución aleatoria de 28 pacientes, no se encontró diferencia en la mejoría del PASI después de 25 sesiones, cuando se comparó entre las dos mitades del cuerpo, recibiendo cada una dos o tres tratamientos por semana, respectivamente, con mejoría de 92,9 % en la mitad que recibía fototerapia dos veces por semana, frente a 94,8 % en la que la recibía tres veces por semana. Sin embargo, la dosis acumulativa del esquema de dos veces a la semana fue considerablemente menor: 142,5 frente a 241,4 J/cm²²⁵.

En otro estudio de distribución aleatoria, llevado a cabo en personas con fototipos más altos, se encontraron resultados similares; se demostró eficacia similar para ambos esquemas, pero menor número de sesiones y de dosis acumulativa total, lo que sugiere una mejor relación riesgo-beneficio²⁶.

Mantenimiento

Existe gran controversia respecto a su uso. En un estudio que se hizo para evaluar cómo era el uso de la foto-

terapia en la práctica clínica y para determinar si existía observancia de las guías o no existía, se enviaron cuestionarios a dermatólogos de Francia, Bélgica y Países Bajos, y se obtuvieron 593 respuestas útiles. Se encontró que las fuentes y la dosis de radiación ultravioleta, al igual que las dosis de 8-MOP y la frecuencia de los tratamientos, eran diferentes en los tres países. Asimismo, se observó que el tratamiento de mantenimiento era empleado por 15 a 40 % de los dermatólogos. Otro hallazgo interesante fue que la protección genital no era un requisito universal²⁸.

En otro estudio prospectivo comparativo de pacientes con psoriasis recidivante en placas que presentaban remisión completa o casi completa de sus lesiones, se evaluó el rol del tratamiento de mantenimiento a corto plazo y se observó que el tiempo de recidiva para los pacientes sin mantenimiento fue de $4,5 \pm 3,4$ meses, similar a lo observado en aquellos que sí recibieron mantenimiento: $4,6 \pm 3,4$ meses. Esto demostró que el tratamiento de mantenimiento no era efectivo en la prevención de las recidivas y, en cambio, sí aumentaba la dosis acumulativa de UVA, por lo que no lo recomiendan²⁹.

Tratamiento combinado

El tratamiento con PUVA se puede combinar con otros para mejorar la eficacia y reducir los posibles efectos secundarios^{1,4}.

El tratamiento combinado debe considerarse en pacientes con psoriasis moderada a grave que no presenten mejoría con UVB, PUVA o acitretín en monoterapia, o en quienes el metotrexato o la ciclosporina hayan sido ineffectivos o no hayan sido bien tolerados¹.

Los tratamientos tópicos, como esteroides, antralina, alquitrán y más recientemente calcipotriol, han sido usados con éxito. Sin embargo, el tratamiento tópico no es bien aceptado por todos los pacientes y se considera retroceder en el arsenal de opciones terapéuticas⁴.

La combinación con metotrexato durante la fase de remisión reduce la duración del tratamiento, el número de exposiciones y la dosis total de UVA²⁵.

La combinación de PUVA más ciclosporina y PUVA más retinoides (rePUVA) ha demostrado lograr la remisión de lesiones extensas de psoriasis, en un tiempo comparable. Sin embargo, la rePUVA se considera superior, al requerir menor dosis acumulativa de UVA para lograr la remisión y presentar menor incidencia de recaídas a corto y a largo plazo²⁶. Además, en vista de los posibles efectos secundarios de la ciclosporina, como inmunosupresión y carcinogénesis, no se recomienda su combinación con PUVA³⁰.

Un estudio comparativo de asignación aleatoria, doble ciego y, realizado en 60 pacientes, encontró remisión

completa en 96 % de los pacientes que recibieron PUVA y acitretín, mientras que solo 80 % de los pacientes que no recibieron tratamiento combinado presentaron remisión. Además, la dosis acumulativa de UVA de los pacientes que recibieron rePUVA fue 42 % menor y requirieron en promedio 10 días menos para lograr la remisión de las lesiones. Además, se vio que la fototerapia tuvo un efecto ahorrador de retinoide³¹.

Se considera, entonces, que el tratamiento combinado con acitretín es una opción terapéutica segura y eficaz, ampliamente recomendada para casos graves y resistentes.

Efectividad de la fototerapia PUVA comparada con la fototerapia con UVB

Varios estudios han demostrado la superioridad en la efectividad del tratamiento con PUVA sobre la UVB.

En un estudio se encontraron tasas de remisión del 84 % con PUVA frente a 63 % con UVB; además, se demostró mayor rapidez en el tiempo de remisión³².

Resultados similares se obtuvieron en una revisión sistemática que incluyó 29 estudios controlados de asignación aleatoria; se encontró que 80 % de los pacientes con PUVA lograron un PASI de 75 o más, mientras que con UVB solo 70 % lo alcanzaron. Igualmente, uno de los metanálisis evaluados en esta revisión informó un mayor porcentaje de remisión a los seis meses con PUVA que con NB-UVB. Otro hallazgo importante fue el hecho de que la dosis inicial (basada en el fototipo o en la DEM), el esquema de incrementos y la periodicidad de las sesiones, no eran factores pronósticos de la eficacia de PUVA o NB-UVB³³.

A pesar de la gran eficacia y la relativa baja incidencia de efectos secundarios de la PUVA, su uso se ha ido reduciendo para el manejo de la psoriasis. Una de las razones es la introducción de la UVB de banda estrecha, un tratamiento muy eficaz, más fácil de realizar, que no requiere la toma de psoraleno ni la protección ocular durante todo el día. Por esta razón, la UVB de banda estrecha se ha convertido en la fototerapia de primera línea para la psoriasis, aunque la PUVA permanece como el tratamiento de elección para las formas graves y persistentes de psoriasis^{34,35}.

Efectos secundarios

Efectos a corto plazo

Consisten en enrojecimiento, edema y formación ocasional de ampollas⁴. También, puede haber prurito

generalizado, dolor y sensación de quemazón y hormigueo, que pueden persistir por meses después del tratamiento¹. Otros efectos agudos consisten en fotoonicólisis y melanoniquia³.

Cuando hay zonas extensas de piel afectadas, pueden aparecer síntomas sistémicos por exceso de la fototoxicidad, como fiebre y malestar general, secundarios a la liberación masiva de citocinas⁴.

Además, el psoraleno puede inducir efectos sistémicos sin la exposición a radiación. Los más importantes son las náuseas y el vómito, que se presentan más comúnmente con las formulaciones líquidas y con menor frecuencia con el 5-MOP^{11,18,25}. Estos síntomas pueden mejorar dividiendo la dosis en varias tomas y con la administración conjunta con comida, especialmente con leche³.

Efectos a largo plazo

Incluyen fotoenvejecimiento, caracterizado por poiquilodermia y elastosis, cambios pigmentarios, xerosis y pérdida de la elasticidad. Por lo anterior, se recomienda la protección facial durante la exposición a PUVA^{4,35}. Además, la PUVA puede inducir hipertricosis y formación de lentigos (lentiginosis por PUVA)^{3,35,36,37}.

Daño ocular

En estudios experimentales en ratones, la exposición a PUVA sin protección ocular aceleró la progresión de opacidades en el cristalino. Varios estudios en humanos han demostrado que los efectos oculares secundarios a la fototerapia son raros a largo plazo y el riesgo de daño ocular no ha sido claramente establecido³⁸.

En una revisión sistemática en la que se evaluó el riesgo de daño ocular, especialmente el desarrollo de cataratas, en pacientes con psoriasis tratados con PUVA y UVB, se revisaron siete estudios prospectivos, de los cuales, tres eran reportes de una cohorte de 1.237 pacientes seguidos durante 5, 10 y 25 años, respectivamente. No se observó aumento significativo del riesgo de alteraciones oculares o cataratas con la exposición a dosis altas de PUVA; sin embargo, se observó mayor prevalencia de cataratas, pseudoafaquia y afaquia en la cohorte que recibía PUVA, comparada con las estadísticas del *National Eye Institute* de Estados Unidos. No se sabe si estos datos se deben a diferencias en la definición de las cataratas entre los investigadores, al impacto potencial de otros tratamientos usados para la psoriasis, o a un mayor riesgo de cataratas por la psoriasis *per se*^{38,39}.

Por el contrario, en un estudio realizado por Calzavara-Pinton, *et al.*, en 82 pacientes, que incluso no utilizaban protección ocular, no se encontró aumento en la

incidencia de cataratas; sin embargo, se encontró que presentaban mayor hiperemia conjuntival y disminución en la producción lagrimal que aquellos que tenían protección ocular⁴⁰.

La protección ocular se considera indispensable durante la exposición a UVA y se requiere usar lentes oscuros con protección UV para la exposición ambiental durante el día del tratamiento^{3,35}.

Riesgo de cáncer de piel

Uno de los riesgos más preocupantes del uso de PUVA es su potencial carcinogénico. Esta asociación se considera una de las principales razones por las cuales se ha reducido el uso de PUVA⁴¹. El mayor riesgo de desarrollar cáncer no melanoma fue encontrado pocos años después de la introducción clínica de PUVA. Desde entonces, en varios reportes se ha documentado este aumento del riesgo, sobre todo de carcinoma escamocelular y carcinoma basocelular^{36,42,43}.

El carcinoma escamocelular fue reportado por primera vez como un efecto secundario en un grupo de 1.380 pacientes en 1979; se encontró un aumento de 100 veces el riesgo de carcinoma escamocelular en quienes habían recibido al menos 337 sesiones, comparado con las tasas de incidencia esperadas para la población general. En seguimientos subsecuentes de esta asociación se ha demostrado una relación dependiente de la dosis^{44,45,46,47}.

La exposición a altas dosis de metotrexato y PUVA, aparece como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de carcinoma escamocelular. Sin embargo, no se ha visto que el tratamiento con metotrexato solo incremente el riesgo de carcinoma escamocelular⁴⁶.

Igualmente, el riesgo de desarrollar carcinoma escamocelular con PUVA puede estar incrementado con el uso simultáneo de ciclosporina y se puede reducir con el uso concurrente de retinoides^{30,48}.

Respecto al carcinoma basocelular se ha observado un aumento leve del riesgo de presentarlo, sobre todo en pacientes con alto número de tratamientos (más de 100 sesiones). Además, se encontró que a diferencia de la población general, el carcinoma basocelular en pacientes que recibieron PUVA se presentaba con mayor frecuencia en el tronco⁴⁶. Sin embargo, otros estudios no encontraron aumento del riesgo de carcinoma basocelular^{44,49,50}.

Más recientemente, algunos reportes han documentado aumento del riesgo de melanoma, el cual se presentaría con mayor frecuencia 15 años después del tratamiento con PUVA, en quienes reciben altas dosis de ésta y en personas con fototipos claros^{51,52}.

Además del riesgo de cáncer de piel, la incidencia de linfoma en los pacientes con PUVA en combinación con

metotrexato, por lo menos, durante 36 meses, fue siete veces mayor que en las personas de la misma cohorte que habían estado menos expuestos al metotrexato⁵³.

No obstante, respecto al tema de la carcinogénesis asociada a la PUVA, existe controversia pues algunos estudios sustentan que no existe aumento del riesgo de cáncer de piel en comparación con la población general. Esta variabilidad reportada en los estudios es probablemente secundaria a diferencias en la cantidad de exposición, fototipo del paciente, protocolos usados, exposiciones previas a otros agentes carcinogénicos o exposición solar, entre otros^{37,54,55,56}.

Uso durante el embarazo

En estudios en mujeres que recibieron PUVA en el momento de la concepción o durante el embarazo, no se demostró ninguna anormalidad congénita^{57,58}. Sin embargo, el psoraleno oral es considerado de categoría C³.

Con la PUVA tópica empleada en un estudio de pacientes con psoriasis palmo-plantar, se demostró que no se detectaban niveles de psoraleno en la sangre⁵⁹. Sin embargo, estos podían detectarse si se aplicaba sobre grandes superficies corporales⁶⁰. No hay estudios epidemiológicos en que se evalúe la incidencia de anomalías congénitas en recién nacidos de madres que hayan recibido PUVA tópica³.

Se recomienda no emplearla en el embarazo, ya que existe la alternativa de la NB-UVB para estas pacientes.

Uso en niños

En el estudio de cohorte sobre PUVA realizado en Estados Unidos, 26 de los 1.380 pacientes tenían 15 años o menos al momento de su primer tratamiento con PUVA. De estos, se reportó un niño que recibió PUVA desde los 18 meses hasta los 8 años y presentó dos carcinomas basocelulares antes de los 21 años, por lo cual se asoció la exposición a PUVA durante la infancia a un aumento del riesgo de carcinoma basocelular⁶¹.

En general, se recomienda usarla con precaución en menores de 12 años y preferir en ellos el uso de baños PUVA, debido a sus menores efectos sistémicos³.

Interacciones

Las interacciones medicamentosas se presentan más comúnmente con medicamentos fotosensibilizadores, como antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, antifúngicos o neurolépticos, y antibióticos, como tetraciclinas y fluoroquinolonas³.

Contraindicaciones

Entre las contraindicaciones absolutas, se encuentran el lupus eritematoso, la porfiria y el xeroderma pigmentoso; igualmente, la hipersensibilidad a los psoralenos. Otras contraindicaciones son el embarazo, la lactancia o la enfermedad hepática grave que pueda llevar a toxicidad por el psoraleno. Igualmente, se debe tener precaución en quienes hayan sido tratados previamente con metotrexato o ciclosporina^{3,30}.

Las contraindicaciones relativas son los fototipos I y II, el antecedente de haber tomado compuestos con arsénico o los tratamientos previos con radiación ionizante (rayos Grenz o rayos X). Además, cuando existe historia de melanoma o múltiples factores de riesgo para éste, múltiples carcinomas de piel no melanoma, múltiples nevus atípicos o inmunosupresión secundaria a trasplante de órganos, los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados antes de iniciar la fototerapia. La intolerancia a la bipedestación, la enfermedad cardiaca, el tratamiento concomitante con fotosensibilizadores y edades menores de 18 y mayores de 60 años, también se consideran contraindicaciones relativas para el uso de PUVA. La presencia de cataratas no contraindica la prescripción de PUVA, pero se debe ser cuidadoso en la protección ocular^{3,35}.

Conclusión

La fototerapia con UVA y psoraleno ha demostrado ser eficaz para el manejo de la psoriasis y, aunque no se considera actualmente como tratamiento de primera línea y se prefiera el uso de UVB, por su mayor perfil de seguridad, el uso de la fototerapia con PUVA y sus diferentes formas de aplicación deben considerarse en pacientes que presenten casos resistentes o graves. En este último caso, cuando la escama es muy gruesa y extensa, se puede considerar el uso inicial de PUVA y, una vez que el paciente mejore de sus lesiones, se puede pasar a UVB-BE. Igualmente, puede tenerse en cuenta como tratamiento de rescate en quienes reciben diferentes tratamientos biológicos cuando su eficacia va disminuyendo.

Es importante conocer las formas de aplicación, los posibles efectos secundarios y las precauciones de esta importante herramienta terapéutica, para hacer un mejor uso de ella y lograr resultados óptimos para el paciente.

Referencias

1. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:936-49.

2. Legat FJ, Hofer A, Quehenberger F, Kahofe P, Kerl H, Wolf P. Reduction of treatment frequency and UVA dose does not substantially compromise the antipsoriatic effect of oral psoralen-UVA. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:746-54.
3. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:114-35.
4. Höngsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:343-50.
5. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med.* 1974;291:1207-11.
6. Sivanesan SP, Gattu S, Hong J, Chávez-Frazier A, Bandow GD, Malick F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of oral psoralen plus ultraviolet A for the treatment of plaque-type psoriasis using the Psoriasis Area Severity Index score (improvement of 75% or greater) at 12 weeks. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:793-8.
7. Stern RS. Psoralen and ultraviolet a light therapy for psoriasis. *N Engl J. Med.* 2007;357:682-90.
8. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2007;299:111-38.
9. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol.* 1994;130:246-55.
10. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J, et al. Guidelines for topical PUVA: A report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol.* 2000;142:22-31.
11. Calzavara-Pinton P, Ortell B, Carlino A, Honigsmann H, De Panfilis G. A reappraisal of the use of 5-methoxysoralen in the therapy of psoriasis. *Exp Dermatol.* 1992;1:46-51.
12. Hawk JL, Grice PL. The efficacy of localized PUVA therapy for chronic hand and foot dermatoses. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:479-82.
13. Fischer T, Alsins J. Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps. *Acta Derm Venereol.* 1976;56:383-90.
14. Hannuksela M, Karvonen J. Trioxsalen bath plus UVA effective and safe in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1978;99:703-7.
15. Delrosso G, Bornacina C, Farinelli P, Bellinzona F, Leigh G, Colombo E. Bath PUVA and psoriasis: Is a milder treatment a worse treatment? *Dermatology (Basel).* 2008;216:191-3.
16. 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;68:328-35.
17. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M, Szeimies RM. Phototherapy of psoriasis: Comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology (Basel).* 2001;202:108-15.
18. Henseler T, Wolff K, Höngsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxysoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: A cooperative study among 18 European centres. *Lancet.* 1981;1:853-7.
19. Collins P, Wainwright NJ, Amorim I, Lakshmipathi T, Ferguson J. 8-MOP PUVA for psoriasis: A comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen with a skin-type approach. *Br J Dermatol.* 1996;135:248-54.
20. Zanolli M. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004;22:397-406.
21. Sakuntabhai A, Sharpe GR, Farr PM. Response of psoriasis to twice weekly PUVA. *Br J Dermatol.* 1993;128:166-71.
22. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy Vs. oral 8-methoxysoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:325-8.
23. Valbuena MC, Hernández O, Rey M, Sánchez G, de Quintana LP. Twice- Vs. thrice-weekly MPD PUVA in psoriasis: A randomized-controlled efficacy study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:126-9.
24. Buckley DA, Healy E, Rogers S. A comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1995;133:417-22.
25. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol.* 2008;26:464-76.
26. Petzelbauer P, Höngsmann H, Langer K, Anegg B, Strohal R, Tanew A, et al. Cyclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1990;123:641-7.
27. Zanolli MD, Feldman SR. Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 12-15.
28. Faguer K, Roelandts R, Dompf Martin A, van der Veen W, Coster J, Stoof T, et al. Photo(chemo)therapy in private practice in Belgium, France and The Netherlands. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1999;15:59-63.
29. Radakovic S, Seuber A, Höngsmann H, Tanew A. Failure of short-term psoralen and ultraviolet A light maintenance treatment to prevent early relapse in patients with chronic recurring plaque-type psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25:90-3.
30. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: Nested cohort crossover study. *Lancet.* 2001;358:1042-5.
31. Tanew A, Guggenbichler A, Höngsmann H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: A randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:682-4.
32. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:728-32.
33. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Efficacy of psoralen UV-A therapy Vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:11-21.
34. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Höngsmann H. Narrowband UV-B phototherapy Vs. photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: A paired comparison study. *Arch Dermatol.* 1999;135:519-24.
35. Paul C, Gallini A, Archier E, Castela E, Devaux S, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: Systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(Suppl.3):1-10.
36. Sator P-G, Schmidt JB, Höngsmann H. Objective assessment of photoageing effects using high-frequency ultrasound in PUVA-treated psoriasis patients. *Br J Dermatol.* 2002;147:291-8.

37. Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes PD, Hoenigsmann H, Krueger GG, et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol.* 1998;134:595-8.
38. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Ocular damage in patients with psoriasis treated by psoralen UV-A therapy or narrow band UVB therapy: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:32-5.
39. Malanos D, Stern RS. Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: A 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:231-7.
40. Calzavara-Pinton PG, Carlino A, Manfredi E, Semeraro F, Zane C, De Panfilis G. Ocular side effects of PUVA-treated patients refusing eye sun protection. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994;186:164-5.
41. Wolff K. Should PUVA be abandoned? *N Engl J Med.* 1997;336:1090-1.
42. Maier H, Schemper M, Ortel B, Binder M, Tanew A, Höningmann H. Skin tumors in photochemotherapy for psoriasis: A single-center follow-up of 496 patients. *Dermatology (Basel).* 1996;193:185-91.
43. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol.* 1998;134:1582-5.
44. Stern RS, Liebman EJ, Väkevä L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of non-melanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1278-84.
45. 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.
46. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy follow-up study. *Cancer.* 1994;73:2759-64.
47. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrow-band UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:22-31.
48. Nijsten TEC, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: A nested cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:644-50.
49. Forman AB, Roenigk HH Jr, Caro WA, Magid ML. Long-term follow-up of skin cancer in the PUVA-48 cooperative study. *Arch Dermatol.* 1989;125:515-9.
50. Lassus A, Reunala T, Idännpää-Heikkilä J, Juvakoski T, Salo O. PUVA treatment and skin cancer: A follow-up study. *Acta Derm Venereol.* 1981;61:141-5.
51. Stern RS, Nichols KT, Väkevä 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;336:1041-5.
52. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:755-61.
53. Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: Results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol.* 2006;142:1132-5.
54. Henseler T, Christophers E, Höningmann H, Wolff K. Skin tumors in the European PUVA Study. Eight-year follow-up of 1,643 patients treated with PUVA for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:108-16.
55. Mali-Gerrits MG, Gaasbeek D, Boezeman J, van de Kerkhof PC. Psoriasis therapy and the risk of skin cancers. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:85-9.
56. Raiss M, Templier I, Beani J-C. Skin cancer and psoralen plus UVA: A retrospective study of 106 patients exposed to a great number of PUVA treatments. *Ann Dermatol Venereol.* 2004;131:437-43.
57. 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.
58. Garbis H, Eléphant E, Bertolotti E, Robert E, Serafini MA, Prapas N. Pregnancy outcome after periconceptional and first-trimester exposure to methoxsalen photochemotherapy. *Arch Dermatol.* 1995;131:492-3.
59. Pham CT, Koo JY. Plasma levels of 8-methoxysoralen after topical paint PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:460-6.
60. Neild VS, Scott LV. Plasma levels of 8-methoxysoralen in psoriatic patients receiving topical 8-methoxysoralen. *Br J Dermatol.* 1982;106:199-203.
61. Stern RS, Nichols KT. Therapy with orally administered methoxsalen and ultraviolet A radiation during childhood increases the risk of basal cell carcinoma. The PUVA follow-up study. *J Pediatr.* 1996;129:915-7.

Conceptos actuales de medicina basada en la evidencia sobre el uso de fototerapia en psoriasis

SEGUNDA PARTE. FOTOTERAPIA CON LUZ ULTRAVIOLETA B DE BANDA ESTRECHA EN PSORIASIS

Current concepts of evidence-based medicine in phototherapy and photochemotherapy in psoriasis

Part II. Narrow band UVB in psoriasis

Catalina Santa¹, Manuela Cadavid¹, Sol Beatriz Jiménez²

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

2. Médica dermatóloga; jefe, Servicio de Dermatología, Grupo Dermatología CES, Universidad CES, Medellín, Colombia

Resumen

La fototerapia tiene un papel inmunomodulador y por eso se usa para enfermedades inflamatorias de la piel. En la psoriasis se ha empleado la luz ultravioleta B de banda ancha (BB-UVB), la luz ultravioleta B de banda estrecha (NB-UVB) y la luz ultravioleta A (UVA). La UVB de banda estrecha ha demostrado ser segura y eficaz y, hoy en día, se considera el tratamiento de primera línea para la psoriasis. Está indicada en las formas moderadas a graves y que ameritan un tratamiento complementario, además del tópico. Hay múltiples protocolos para su administración, dosis de inicio, incremento de la dosis en cada sesión, número de exposiciones a la semana, mantenimiento y dosis acumuladas. Se hace una revisión de los protocolos y la evidencia para el uso de ellos, de manera que el médico clínico pueda tomar decisiones adecuadas al momento de elegir un tratamiento con luz ultravioleta para la psoriasis.

PALABRAS CLAVE: fototerapia, psoriasis, NB-UVB

Summary

Phototherapy has immunomodulatory properties and this is why it is used for treating some inflammatory skin diseases. Broadband UVB (BB-UVB), narrow band UVB (NB-UVB) and UVA have been used for the treatment of psoriasis. NB-UVB has been shown to be effective and safe and nowadays it is considered the first line phototherapy in patients with psoriasis. It is considered for patients with psoriasis whom are not candidates for topical therapy alone. Multiple protocols for administering NB-UVB phototherapy have been used, including initial doses, percentage of dose increase after each session, number of doses recommended each week, maintenance regimes and maximum number of sessions. We reviewed the literature and different protocols published with the evidence showing their advantages and disadvantages so that the clinician can decide which regime is the best one for treating his/her patients.

KEY WORDS: phototherapy, psoriasis, NB-UVB

Correspondencia:

Catalina Santa

Email:

catalinasantavelez@yahoo.com

Recibido: 04 de octubre de 2012.

Aceptado: 10 de diciembre de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La fototerapia en forma de luz solar se ha usado por miles de años para el mejoramiento de diversos padecimientos cutáneos y, hoy en día, es uno de los pilares del tratamiento de la psoriasis¹. Para la psoriasis, se ha utilizado en forma de fotoquimioterapia de luz ultravioleta A (UVA) más psoraleno (*psoralen and ultraviolet A, PUVA*), luz ultravioleta B (UVB) de banda ancha (*broad band UVB, BB-UVB*) y UVB de banda estrecha (*narrow band UVB, NB-UVB*)¹. El papel que juega en el tratamiento de la psoriasis frente a otras modalidades terapéuticas aún no está claro, y algunas guías cuestionan su uso y prefieren emplear otros fármacos sistémicos o productos biológicos; sin embargo, todas las recomiendan en diferente medida²⁻⁷. La mayoría de las guías actuales consideran que la NB-UVB es la fototerapia de primera línea, ya que es más efectiva que la BB-UVB, se puede usar en pacientes con otras enfermedades concomitantes, en mujeres embarazadas y en niños, y su eficacia es comparable con la de la PUVA, sin su toxicidad⁸.

Generalidades

Las fuentes de UVB para fototerapia de cuerpo entero son principalmente lámparas fluorescentes, aunque también se pueden utilizar lámparas de halogenuros metálicos. Para fototerapia localizada, se usa el gas xenón o una fuente de luz filamentosa. Hay cuatro tipo de lámparas que emiten ondas de longitud dentro del espectro UVB: las lámparas de UVB de banda ancha, las de UVB de banda ancha selectivas (emiten ondas de una longitud menor de 290 nm en un porcentaje mucho menor que las primeras), las de UVB de banda estrecha (NB-UVB) que emiten el mayor porcentaje de ondas en el espectro de 311±2 nm, y el láser excimer que emite ondas en el espectro de 308 nm. También, hay lámparas de cloruro de xenón que emiten ondas de 308 nm⁹. Las lámparas de NB-UVB son las más efectivas para la psoriasis y el láser excimer se ha usado exitosamente para el tratamiento de placas localizadas⁹.

Farmacodinamia

La fototerapia con UVB ejerce sus efectos por medio de varios mecanismos. Su blanco principal es el ADN nuclear el cual absorbe los rayos de luz, generando dímeros de pirimidinas y otros fotoproductos que inhiben la síntesis de ADN; esto hace que el ciclo celular se detenga y se disminuya la proliferación de linfocitos y queratinocitos¹⁰. Además, aumenta la expresión de *p53*, un gen supresor de tumores que regula el ciclo celular,

causa apoptosis de linfocitos, disminuye la concentración de células de Langerhans y afecta la producción de citocinas por parte de las células inflamatorias¹⁻¹¹. La UVB también tiene efectos antimicrobianos al inducir la producción de algunos péptidos antimicrobianos por parte de los queratinocitos, ejerciendo un efecto antimicrobiano directo contra *Staphylococcus aureus*^{12,13}.

Efectividad

El eritema que se desarrolla en la piel normal alrededor de la lesión es el factor limitante de la dosis de UVB que se puede administrar. Diferentes tipos de longitudes de onda producen diferente eritema⁹. Parrish y Jaenicke demostraron en 1981 que la longitud de onda de 311 nm dentro del espectro UVB y que hace parte del espectro NB-UVB, era óptimo para el tratamiento de la psoriasis, ya que producía remisión sin eritema perceptible¹⁴, mientras que la UVB de banda ancha y la UVB selectiva requerían dosis mayores, incluso superiores a la dosis mínima de eritema⁹. Después de estos hallazgos, en múltiples estudios se demostró la superioridad de la NB-UVB sobre la BB-UVB, incluyendo algunos asignación aleatoria del lado derecho o izquierdo en un mismo individuo¹⁵⁻¹⁷. También, se demostró que la NB-UVB era equivalente o casi igual a la PUVA, sin la inconveniencia o toxicidad del psoraleno y el incremento en el riesgo de cáncer de piel que produce la fototerapia prolongada¹⁸⁻²⁰.

Seguridad

La NB-UVB ha demostrado ser segura y puede utilizarse en pacientes con enfermedades concomitantes, en mujeres embarazadas y en niños^{21,22}.

Dosificación

La dosificación de la NB-UVB se puede basar en la dosis mínima de eritema o en el fototipo de piel del paciente (según Fitzpatrick) por conveniencia del paciente y el médico¹. La dosis mínima de eritema es la necesaria para producir eritema perceptible después de la administración de radiación ultravioleta. Debido a que la NB-UVB produce remisión con dosis “suberitemogénicas”, la dosis inicial puede ser 0,5 a 1,0 de la dosis de eritema mínima (DEM), siendo 0,7 DEM la más utilizada^{7,23-27}.

La dosificación basada en la dosis mínima de eritema es la más segura para el paciente y presenta menor riesgo de quemadura. Se logra utilizando incrementos en una región no fotoexpuesta, como los glúteos, ya que las áreas fotoexpuestas presentan “engrosamiento” y se

puede sobreestimar la dosis²⁸. Para los fototipos I-III se inicia con 200 mJ/cm² y si no se alcanza a producir eritema se va aumentando 200 mJ/cm² cada sesión. Para los fototipos IV-VI se inicia con 600 mJ/cm² y también se aumentan 200mJ/cm² de la dosis anterior progresivamente si no se produce eritema. La respuesta a cada dosis se debe leer a las 24 horas, ya que el eritema por NB-UVB tiene un pico a las 8-24 horas²⁹.

Kleinpenning, *et al.*, llevaron a cabo un estudio doble ciego de asignación aleatoria en el 2009, en el cual se demostró que los esquemas con dosis altas eran más costo-efectivos y requerían menos sesiones de tratamiento que los de dosis bajas²⁴. Algunos recomiendan incrementos de 10 a 20 % de la DEM en cada sesión; otros usan incrementos altos (15 a 20 %) al inicio del tratamiento y, luego, incrementos de 10 % en sesiones posteriores^{7,10}. Algunos emplean aumentos de 30 a 40 % por semana³⁰, pero los de 5 a 10 % han sido efectivos^{25,27}. Así por ejemplo, si la dosis mínima de eritema es 600 mJ/cm², al usar el 50 % de la DEM como dosis de inicio, se empezaría con 300 mJ/cm². Si luego se decide aumentar 10 % de la DEM, la segunda dosis sería (300 + 60) = 360 mJ/cm². La tercera dosis sería (360 + 60) = 420 mJ/cm²y, así, se continuaría el esquema⁷.

La mejor dosis para la fototerapia es aquella que es eficaz, que produce mínimos síntomas y no produce quemaduras, y que sí es lo suficientemente agresiva como para disminuir el número de sesiones⁹, por lo que se debe mantener un eritema leve durante el tratamiento²⁹. Los protocolos más citados para el uso de NB-UVB en psoriasis, son los de la Sociedad Dermatológica Alemana y la de Zanolli. La Sociedad Dermatológica Alemana recomienda iniciar con 0,7 DEM e incrementar la dosis total en 30 % si no hay eritema, incrementar 20 % si el eritema es leve, mantener la dosis si es moderado, y si es grave, se debe suspender el tratamiento hasta la remisión completa y reiniciar con 50 % de la última dosis¹. Zanolli recomienda iniciar con 0,5 DEM e incrementar 10 % DEM en cada sesión.

Las recomendaciones de la Sociedad Dermatológica Alemana están basadas en más de 25 estudios de fototerapia y las recomendaciones de Zanolli se basan en opiniones de expertos¹. La dosis de NB-UVB no debe sobrepasar cuatro a seis veces la DEM en las extremidades y dos a cuatro veces la DEM en el tronco⁹.

La determinación de la dosis mínima de eritema en cada paciente y el cálculo de la dosis que se debe administrar de acuerdo con esta, es la manera más efectiva y segura de dosificar la fototerapia¹. Sin embargo, el cálculo basado en la dosis mínima de eritema es pendioso y requiere de un mayor entrenamiento del personal que trabaja en los centros de fototerapia. Por esto, muchas veces se decide iniciar con dosis de acuerdo

con el fototipo según Fitzpatrick. Zanolli y Feldman proponen que, si el fototipo es I o II, se inicie con dosis de 300 mJ/cm², si es III o IV, la dosis de inicio sea 500 mJ/cm² y si es V o VI, la dosis inicial sea de 800 mJ/cm²^{31,32}.

Haddican, *et al.*, compararon estas dosis de inicio propuestas por Zanolli, según el fototipo, con los protocolos de fototerapia de la Universidad de California en San Francisco (UCSF) y los protocolos propuestos por Morison. Los protocolos de la UCSF proponen iniciar con 130 mJ/cm² en pacientes con fototipo I, y Morison propone iniciar con 300 mJ/cm² en pacientes con fototipo I, igual que Zanolli. Las dosis iniciales van aumentando según el fototipo, de manera que los protocolos de la UCSF proponen una dosis de inicio de 400 mJ/cm², en pacientes con fototipo VI, y Morison propone una dosis de inicio de 1.500 mJ/cm², en pacientes con este fototipo, muy por encima de las propuestas por Zanolli³³. Se evidencia una notoria diferencia en los protocolos y los autores de este artículo comparativo consideran que esto se debe a:

1. Mediciones infrecuentes de la irradiación de las cámaras.
2. Errores en la técnica para la medición de la irradiación.
3. Diferentes estándares de calibración para el fotómetro.
4. Defectos en el sistema de computarización para el cálculo de la dosis que se debe administrar³³.

Los incrementos también se pueden hacer según el fototipo, incrementando 100 mJ/cm² cada tres días en los fototipos I a IV, o incrementando 150 mJ/cm² en los fototipos V y VI^{31,32}. Si el paciente falta a la fototerapia una semana, puede continuar con la última dosis que recibió; si suspende una a dos semanas, se debe disminuir 25 %, si suspende dos a tres semanas, se disminuye 50%, y si lo hace tres a cuatro semanas, se debe reinitiar^{31,32}. Ver **TABLA 1**.

El número de sesiones por semana también puede variar; se ha demostrado que los esquemas de dos veces a la semana se demoran 1,5 veces más tiempo en lograr la remisión que los esquemas de tres veces por semana³⁴, y no hay una diferencia estadísticamente significativa entre tres y cinco veces por semana³⁵. Tres sesiones semanales minimizan el tiempo que se invierte en viajar a los centros de fototerapia y el tiempo fuera del trabajo y la familia, pero, menos de tres a la semana es inadecuado⁹.

El tratamiento se continúa hasta que no se observe mejoría clínica o hasta que haya remisión completa¹⁰; el número máximo de dosis se discute más adelante. Existe controversia en cuanto al mantenimiento a largo plazo, aunque hay cierta evidencia de que se puede lo-

Principios para tratamiento con NB-UVB en psoriasis

Determinar la dosis inicial DEM según el tipo de piel según Fitzpatrick.

Iniciar con 50-70 % de DEM tres a cuatro veces a la semana.

Aumentar la dosis 10 a 25 % de la DEM en cada tratamiento o incrementar 100 mJ/cm² cada tres días en los fototipos I-IV o incrementar 150 mJ/cm² en los fototipos V y VI.

Modificar la dosis según la respuesta clínica al tratamiento.

- Si no hay eritema: incrementar 30 % la dosis total.
- Si el eritema es leve, apenas perceptible: incrementar 20 % la dosis total
- Si el eritema es moderado: repetir la dosis hasta que disminuya el eritema y luego continuar incrementando la dosis.
- Si el eritema es grave: suspender la fototerapia hasta la mejoría clínica completa, luego iniciar con 50 % de la última dosis y aumentar 10 % cada sesión de ahí en adelante.

TABLA 1. Protocolos para NB-UVB (Sociedad Dermatológica Alemana - Zanolli)^{1,9,32}

grar una remisión de la enfermedad más prolongada³⁶. En caso de que se decida continuar con mantenimiento, este se hace después de alcanzar una remisión de 95 % de las lesiones. Se hace una sesión semanal durante cuatro semanas con la dosis final a la que se escaló (M₁), luego se disminuye 25 % de la dosis final y se hacen cuatro sesiones (M₂), una cada dos semanas. Finalmente, se le aplican al paciente cuatro sesiones mensuales con 50 % de la dosis máxima suministrada (M₄)^{32,37}.

Tratamiento combinado

La fototerapia se puede combinar con algunas de las otras modalidades de tratamiento para alcanzar mejores resultados terapéuticos.

Tratamientos tópicos más NB-UVB

1. **Análogos de la vitamina D.** El calcipotrieno puede potenciar la fototerapia. Se debe administrar dos horas antes de la fototerapia o después de ella, ya que puede ser inactivado por la luz ultravioleta³⁸.
2. **Retinoides.** El tazaroteno también potencia la fototerapia y disminuye el número de sesiones

requeridas de NB-UVB^{39,40}, pero puede aumentar la irritación¹.

3. **Esteroides tópicos.** No hay suficiente evidencia para recomendarlos ya que, a pesar de que pueden lograr una remisión más rápida, la combinación no muestra beneficios a largo plazo⁴¹⁻⁴³.
4. **Ácido salicílico.** El ácido salicílico empleado como queratolítico tiene propiedades fotoabsorbentes en el espectro UVB e, incluso, se ha utilizado en algunos fotoprotectores. Este no se debe aplicar antes de la fototerapia, debido a que la dosis que llega a la epidermis va a ser mucho menor o es impredecible y varía de una sesión a otra. Se puede administrar después de la fototerapia⁹.
5. **Antralina y alquitrán de hulla.** La combinación con antralina se recomienda. También, hay evidencia de que la combinación con alquitrán de hulla es efectiva¹.

Antes de ingresar al paciente a la cámara de fototerapia se recomienda usar un agente tópico a base de petróleo, como puede ser el aceite mineral. Esto disminuye la interafase aire-queratina por la cual debe atravesar la luz ultravioleta antes de llegar al estrato granuloso y la epidermis más profunda⁹.

Tratamientos sistémicos más NB-UVB

1. **Ciclosporina:** no debe combinarse con la fototerapia por el aumento del riesgo de cáncer de piel, melanoma y no melanoma⁴⁴.
2. **Metotrexate:** Hay que tener en cuenta que el metotrexato puede producir las llamadas reacciones de "recaída por quemadura solar" (*sunburn recall reactions*) y esta combinación se debe hacer durante la fase de remisión, ya que a largo plazo teóricamente puede incrementar el riesgo de cáncer de piel. También, se ha reportado recaída al suspender el metotrexato, por lo que se debe ser cauteloso o hacer un desmonte gradual^{45,46}.
3. **Acitretín.** Hay evidencia de la combinación con acitretín, ya que este acelera la remisión y aumenta su porcentaje, por lo cual se le ahorran al paciente dosis acumuladas de radiación y se reducen los costos¹. Se debe usar en psoriasis moderada a grave que no haya mejorado con NB-UVB, PUVA o acitretín solo, en pacientes con acceso limitado a la fototerapia o en quienes han fallado al metotrexate o la ciclosporina¹. Antes de iniciar el retinóide, se deben solicitar pruebas de función hepática y perfil lipídico, y prueba de embarazo en mujeres en edad fértil. Luego, se inicia el acitretín

a dosis bajas (0,3-0,5 mg/kg) cada día durante dos semanas; o, si el paciente ya venía recibiendo acitretín, se disminuye la dosis antes de iniciar la fototerapia. Después se inicia según el fototipo o 30 a 50 % de la dosis mínima de eritema, incrementando 10 a 30 % de la dosis si no hay eritema y 0 % si hay eritema, o se omite la fototerapia en caso de que el eritema sea leve o haya dolor. En caso de iniciar el retinoide mientras el paciente está en fototerapia, se debe reducir 50 % la dosis de radiación, manteniéndola por dos semanas. Es importante ser cauteloso con esta combinación, debido a que el acitretín induce adelgazamiento del estrato córneo y esto aumenta el riesgo de quemaduras^{9,47}.

4. *Tratamientos biológicos.* La combinación con productos biológicos puede ser beneficiosa, pero falta evidencia; hay estudios con alefacept, adalimumab y etanercept⁴⁸⁻⁵⁰.

Contraindicaciones

Hay pocas contraindicaciones absolutas. Estas incluyen xeroderma pigmentoso y lupus eritematoso sistémico⁵¹. Las contraindicaciones relativas son: antecedente de cáncer de piel, fotodaño, envejecimiento prematuro, reacciones fotoalérgicas, conjuntivitis o queratitis^{9,32}.

Efectos adversos

Agudos

La fototerapia NB-UVB tiene el potencial de ocasionar quemadura cuando se emplea en dosis mayores a la DEM y el riesgo aumenta de manera proporcional con el número de milijulios acumulados. También, puede ocasionar ampollas en la piel en lesiones de psoriasis, por apoptosis en la placa psoriásica⁵². Se ha reportado exacerbación de las placas de dermatitis seborreica⁵³.

Crónicos

Hasta el momento no se ha demostrado un aumento del riesgo de cáncer de piel con la fototerapia UVB⁵⁴; sin embargo, esto puede deberse a periodos cortos de seguimiento y a que los tamaños de las muestras de los estudios no han sido adecuados.

Es difícil calcular una dosis tope debido a la falta de evidencia, pero además, depende del aumento del riesgo de cáncer de piel que el paciente está dispuesto a correr. Se han incorporado modelos matemáticos sobre incidencia de cáncer de piel no melanoma de acuerdo

con la exposición solar y, según estos, se ha intentado definir el riesgo con el uso de UVB.

Diffey, *et al.*, estimaron que ocho ciclos anuales de NB-UVB, cada ciclo de 25 sesiones, incrementarían el riesgo de cáncer de piel no melanoma en 1,2 veces, en comparación con individuos que no recibieron dicho tratamiento⁵⁵. Así, a los pacientes dispuestos a correr este aumento de 20 % del riesgo, se les recomendaría una dosis tope de 200 sesiones si recibieron fototerapia sin cubrirse la cara. Sin embargo, el riesgo se modificaría dependiendo del tipo de piel, si la cara y los genitales fueron cubiertos y otros factores de predisposición, como los fototipos I-II (sujetos pelirrojos). Además, este modelo asume que la NB-UVB es igual de carcinogénica que la luz solar para la misma dosis mínima de eritema, pero este no es necesariamente el caso. La fototerapia NB-UVB puede ser el doble de carcinogénica que la luz solar (según algunos modelos animales) y, por ende, el tope de sesiones recomendadas sería la mitad⁵⁵.

Recientemente, se publicó un estudio prospectivo de 30 años para analizar el riesgo de carcinoma escamoceudular en pacientes que recibieron PUVA. Se hizo un análisis multivariado para calcular el riesgo relativo (RR) en pacientes que también recibieron UVB. Se encontró un RR de 0,85 a 1,15, con menos de 100 sesiones de UVB, de 1,32 a 1,68, con 100 a 300 sesiones, y de 1,32 a 1,68, con más de 300 sesiones⁵⁶.

Fototerapia NB-UVB localizada

El láser excimer emite rayos de 308 nm en el espectro NB-UVB. También, se puede utilizar una fuente de luz monocromática que emite rayos de 308 nm que no es láser o cámaras pequeñas de NB-UVB, con la ventaja de tratar solamente las placas de psoriasis, lo cual ahorra dosis de radiación a la piel sana circundante y, por ende, pueden emplearse dosis mayores y se logra una remisión más rápida. Además, se ha demostrado que esto puede ser menos costoso que el tratamiento con productos biológicos o la fototerapia de cuerpo entero. Los efectos secundarios son similares a los mencionados anteriormente e incluyen eritema, ampollas, hiperpigmentación, erosiones, ardor y prurito. Esta se debe considerar en variantes localizadas de psoriasis, como la forma pustulosa palmo-plantar⁵⁷.

Conclusión

La fototerapia es un método ampliamente utilizado en el mundo desde hace más de 40 años y aún sigue siendo una buena alternativa terapéutica en los pacientes con psoriasis, dado su bajo costo. Puede combinarse con

otros tratamientos, tanto tópicos como sistémicos, con buenos resultados. En la era de los tratamientos biológicos, la fototerapia mantiene su efectividad cuando se compara con algunos de ellos.

La NB-UVB es una alternativa muy eficaz y segura en el tratamiento de los pacientes con psoriasis. Los protocolos utilizados alrededor del mundo difieren en muchos aspectos, aunque es claro que lo ideal es manejar la dosis según la DEM para individualizarlo. Las sesiones deben realizarse tres veces a la semana y aumentar la dosis según la respuesta clínica. Varios autores han propuesto que se empiecen a utilizar técnicas para estandarizar los esquemas de administración de la fototerapia, para que todos los pacientes se beneficien por igual y los estudios a nivel mundial puedan ser comparables. Sin embargo, esto es difícil ya que cada centro utiliza los protocolos que más se adapten a su población.

Esta revisión actualizada con medicina basada en la evidencia, le permitirá al médico clínico seleccionar el esquema terapéutico que se acomoda mejor a las necesidades de sus pacientes.

Referencias

5. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:936-49.
6. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:137-74.
7. Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M, McBurney EI, Mease P, Menter A, et al. AAD consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:897-9.
8. Guenther L, Langley RG, Shear NH, Bissonnette R, Ho V, Lynde C, et al. Integrating biologic agents into management of moderate-to-severe psoriasis: A consensus of the Canadian Psoriasis Expert Panel. *J Cutan Med Surg.* 2004;8:321-37.
9. Sterry W, Barker J, Boehncke W-H, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol.* 2004;151(Suppl.69):3-17.
10. Delrosso G, Bornacina C, Farinelli P, Bellinzona F, Leigheb G, Colombo E. Bath PUVA and psoriasis: Is a milder treatment a worse treatment? *Dermatology (Basel).* 2008;216:191-3.
11. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(Suppl.2):S78-86.
12. Feldman SR, Koo JY, Lebwohl MG, Menter A, van Voorhees A. The psoriasis and psoriatic arthritis pocket guide: Treatment algorithms and management options. Third edition. The National Psoriasis Foundation. New York, 2009. pag 84-91
13. Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. Informa healthcare USA, New York, 2007. pag 319-335.
14. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:343-50.
15. DeSilva B, McKenzie RC, Hunter JAA, Norval M. Local effects of TL01 phototherapy in psoriasis. *Photodermat Photoimmunol Photomed.* 2008;24:268-9.
16. Gläser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Harder J, Schröder JM, et al. UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes *in vitro* and *in vivo*. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1117-23.
17. Yoshimura M, Namura S, Akamatsu H, Horio T. Antimicrobial effects of phototherapy and photochemotherapy *in vivo* and *in vitro*. *Br J Dermatol.* 1996;134:528-32.
18. Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1981;76:359-62.
19. Storbeck K, Hözlé 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(Pt.1):227-31.
20. 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(Pt.1):893-900.
21. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol.* 1997;133:1514-22.
22. Yones SS, Palmer RA, Garibaldino TT, Hawk JLM. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: Efficacy of psoralen-UV-A therapy Vs. narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol.* 2006;142:836-42.
23. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy Vs. oral 8-methoxysoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:325-8.
24. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(Pt.1):728-32.
25. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:196-9.
26. Pasic A, Ceovic R, Lipozencic J, Husar K, Susic SM, Skerlev M, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:71-7.
27. Valkova S. UVB phototherapeutic modalities. Comparison of two treatments for chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2007;16:26-30.
28. Kleipenning MM, Smits T, Boezeman J, van de Kerkhof PCM, Evers AWM, Gerritsen MJP. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: Randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *Br J Dermatol.* 2009;161:1351-6.
29. Boztepe G, Akinci H, Sahin S, Karaduman A, Evans SE, Erkin G, et al. In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy: Is it time to quit 20% increments? *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:269-71.
30. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: A British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol.* 2004;151:283-97.
31. Wainwright NJ, Dawe RS, Ferguson J. Narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy for psoriasis: Which incremental regimen? *Br J Dermatol.* 1998;139:410-4.

32. Olson RL, Sayre RM, Everett MA. Effect of anatomic location and time on ultraviolet erythema. *Arch Dermatol.* 1966;93:211-5.
33. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol.* 2008;26:464-76.
34. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M, Szeimies RM. Phototherapy of psoriasis: Comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology (Basel).* 2001;202:108-15.
35. Zanolli, MD, Feldman SR. Phototherapy treatment protocols: For psoriasis an other phtotherapy responsive dermatoses. New York: Taylor and Francis Group; 2004.
36. Calle J, Rivas AM, Ruiz MC, Sánchez MA, Trujillo MC, Jiménez SB, et al. Manejo de la psoriasis con luz ultravioleta A más psoraleno (PUVA) y luz ultravioleta B (UVB). *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2009;17:162-71.
37. Haddican MM, Bhutani T, McClelland PB, Koo JYM. Why are there significant differences in published narrowband ultraviolet B dosimetry recommendations? The need for national standardization of phototherapy treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:411-4.
38. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice Vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2002;147:973-8.
39. 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;138:833-9.
40. Boztepe G, Karaduman A, Sahin S, Hayran M, Kölemen F. The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: A prospective randomized clinical trial. *Int J Dermatol.* 2006;45:245-50.
41. Stern RS, Armstrong RB, Anderson TF, Bickers DR, Lowe NJ, Harber L, 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.
42. Kragballe K. Vitamin D and UVB radiation therapy. *Cutis.* 2002;70(Suppl.5):9-12.
43. Guenther LC. Optimizing treatment with topical tazarotene. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:197-202.
44. Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Vasilopoulos AI, Lue JC, Sefton J, et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(Pt.1):821-8.
45. Meola T Jr, Soter NA, Lim HW. Are topical corticosteroids useful adjunctive therapy for the treatment of psoriasis with ultraviolet radiation? A review of the literature. *Arch Dermatol.* 1991;127:1708-13.
46. Morison WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Controlled study of PUVA and adjunctive topical therapy in the management of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1978;98:125-32.
47. Schmoll M, Henseler T, Christophers E. Evaluation of PUVA, topical corticosteroids and the combination of both in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1978;99:693-702.
48. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: Nested cohort crossover study. *Lancet.* 2001;358:1042-5.
49. Kaya TI, Tiftik N, Turksen U, Ikizoglu G, Yalcin A. Ultraviolet recall phenomenon associated with methotrexate and cytarabine. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:353-4.
50. 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.
51. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:544-53.
52. Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmets CA, Koo J, et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): Efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:245-53.
53. Lucas A, Belinchón I, Pérez-Crespo M, Mataix J, Betlloch I. Successful response to narrow-band UVB in a patient undergoing concomitant treatment with adalimumab for psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2008;49:173-4.
54. Legat FJ, Hofer A, Wackernagel A, Salmhofer W, Quehenberger F, Kerl H, et al. Narrowband UV-B phototherapy, alefacept, and clearance of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007;143:1016-22.
55. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: A British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol.* 2004;151:283-97.
56. Calzavara-Pinton PG, Zane C, Candiago E, Facchetti F. Blisters on psoriatic lesions treated with TL-01 lamps. *Dermatology (Basel).* 2000;200:115-9.
57. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Baller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Seventh edition, Volume two. McGraw Hill, New York, 2008. pag 2243-2262
58. Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: A review of the literature. *Int J Dermatol.* 2005;44:355-60.
59. Diffey BL. Factors affecting the choice of a ceiling on the number of exposures with TLo1 ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 2003;149:428-30.
60. Stern RS. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: A 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:553-62.
61. Mudigonda T, Dabade TS, Feldman SR. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:664-72.