

Documento de consenso sobre la modalidad terapéutica del baño-PUVA

M.T. Rodríguez-Granados^a, J.M. Carrascosa^b, T. Gárate^c, S. Gómez-Díez^d
y D. Guimaraens-Juantorena^e

^aServicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

^cServicio de Dermatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^dServicio de Dermatología. Hospital Universitario Central de Asturias. España.

^eSecretaría-Coordinadora del Grupo Español de Fotobiología (GEF). España.

El baño-PUVA se reconoce como una variante de fototerapia tan eficaz como la terapia PUVA oral, pero que permite evitar buena parte de los efectos adversos asociados a este tratamiento. Sin embargo, las particularidades de su empleo y la necesidad de utillaje especializado han limitado su uso en los centros dermatológicos de nuestro país.

En continuidad con la línea iniciada tras la publicación del documento de consenso de la terapia PUVA oral y la terapia UVB de banda estrecha (BE), el Grupo Español de Fotobiología (GEF) de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), ha llevado a cabo la elaboración, a través de la revisión de la literatura al respecto y la experiencia propia de sus miembros, de una guía terapéutica del baño-PUVA.

El documento pretende ser una guía práctica de referencia para aquellos centros dermatológicos que incluyan la fototerapia entre sus prestaciones. En él se revisan el concepto y las indicaciones de esta forma de tratamiento y se proponen recomendaciones referidas a los procedimientos terapéuticos, las asociaciones farmacológicas de interés, la prevención y el manejo de los efectos secundarios.

Palabras clave: fototerapia, PUVA, baño-PUVA, ultravioleta.

CONSENSUS DOCUMENT ON BATH-PUVA THERAPY

Abstract. Bath PUVA is a variant of phototherapy as efficacious as oral PUVA therapy that avoids many of the adverse effects associated to this treatment. Nevertheless, the special features and the specialized equipment required for its employment have limited its application in the dermatologic clinics of our country.

Following the trend initiated after the publication of the consensus document on oral PUVA therapy and narrow band (NB) UVB therapy, the Spanish Photobiology Group from the Spanish Academy of Dermatology and Venereology has developed a therapeutic guideline for bath PUVA therapy based on the literature review and the experience of its members.

The document aims to be a practical reference guide for those dermatological centres that include phototherapy among their services. It reviews the concept and indications of this type of treatment and proposes recommendations concerning therapeutic procedures, drug associations of interest and prophylaxis and management of adverse effects.

Key words: phototherapy, PUVA, bath PUVA, ultraviolet.

Introducción

El baño-PUVA es una técnica de fotoquimioterapia tópica que nace en los países nórdicos como alternativa a la terapia de psoralenos orales + UVA (terapia PUVA oral) en

la que la radiación UVA se aplica tras haber recibido el paciente un baño que contiene psoralenos diluidos en el agua¹. A diferencia de la terapia PUVA tópica tradicional, permite tratar grandes superficies afectadas, siendo la pigmentación resultante uniforme^{2,3}.

Correspondencia:

M^a Teresa Rodríguez Granados.
Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra.
Tgranados@mun-do-r.com

Aceptado el 24 de enero de 2007.

Indicaciones

Al igual que la terapia PUVA oral, la principal indicación del baño-PUVA es la psoriasis en placas moderada o grave,

con un PASI superior a 10⁴ y las dermatosis crónicas de palmas y plantas, como eczemas o psoriasis⁵⁻⁷.

Las perspectivas de respuesta son iguales a la terapia PUVA oral, y similares o algo superiores a las que cabe esperar con UVB de banda estrecha (BE)⁸⁻¹².

Pueden encontrarse, además, trabajos en los que se refiere una buena respuesta, en procesos como la dermatitis atópica¹³, el liquen plano^{14,15}, la esclerodermia localizada y la esclerodermia localizada lineal^{16,17}, la urticaria pigmentosa^{18,19}, la micosis fungoide^{20,21}, o la erupción lumínica polimorfa²²; si bien ni los protocolos ni las indicaciones están bien establecidos en estos casos. Según la experiencia clínica de los autores de este documento la respuesta resulta en particular satisfactoria en la psoriasis en placas, la morfea y diversos cuadros esclerodermiformes, en el granuloma anular generalizado y en la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

Procedimiento terapéutico en el baño-PUVA

Evaluación previa al tratamiento

De forma previa al inicio del tratamiento deben evaluarse de forma crítica su indicación e idoneidad, así como las alternativas disponibles. Los fundamentos de la evaluación previa al tratamiento son superponibles a los descritos previamente para la terapia PUVA oral²³.

En el baño-PUVA, sin embargo, no cabe esperar efectos sistémicos del psoraleno, por lo que representa una alternativa útil para aquellos pacientes con hepatopatía subyacente que contraindique el empleo de la terapia PUVA oral²⁴. El efecto fototóxico del psoraleno se atenúa rápidamente tras el tratamiento, de forma que el paciente puede incorporarse a su actividad habitual sin medidas fotoprotectoras adicionales.

Psoraleno

El trimetilpsoraleno (TMP) es el psoraleno empleado inicialmente, y en los países nórdicos aún lo sigue siendo²⁵⁻³⁰. Sin embargo, es el 8-metoxipsoraleno (8-MOP) el más utilizado en el resto de Europa, ya que presenta una mejor solubilidad en agua y condiciona una fototoxicidad menos prolongada^{31,32}. El 5-metoxipsoraleno (5-MOP) es poco utilizado en esta modalidad³³.

Determinación de la dosis fototóxica mínima

Existe consenso en que, de forma ideal, el protocolo terapéutico debería fundamentarse en la dosis fototóxica mí-

nima (DFM). Para llevar a cabo esta determinación el paciente debe tomar un baño con 8-MOP (ver concentración recomendada más adelante) de 15 minutos de duración, procediéndose a continuación a irradiar de forma inmediata con lámparas de UVA 5 áreas de 2 × 2 cm de una zona no expuesta (nalgas). La primera área recibe una dosis de 1 Julio por centímetro cuadrado (J/cm²), incrementándose esta dosis en 1 J/cm² en cada una de las 4 áreas restantes. La DFM será la dosis mínima de UVA que condiciona un eritema perceptible de contornos bien definidos³⁴. Es una prueba de respuesta retardada y, teniendo en cuenta que el día de la lectura es trascendental para un buen diseño del protocolo, se aconseja que se lea a las 72 y 96 horas³⁵.

Preparación del baño

La concentración final del 8-MOP debe ser de 2,5 mg/l, lo que se consigue diluyendo 36 ml de una solución alcohólica del 8-MOP al 1% en 140 l de agua.

El agua del baño debe mantenerse a una temperatura que puede oscilar entre 37°-42 °C, sin existir en este intervalo una diferencia significativa de la DFM³⁶. Con vistas a minimizar el riesgo de reacciones fototóxicas severas, la temperatura ha de mantenerse constante, ya que cualquier variación influye en la absorción del 8-MOP³⁶⁻³⁸.

La duración del baño es de 15 minutos, y hay que tener en cuenta que durante este tiempo la absorción es mayor en la piel lesional^{39,40}.

Sesión de fototerapia

Una vez que reciba el baño, el paciente es irradiado inmediatamente o en un intervalo máximo de 10 minutos en una cabina de fototerapia convencional⁴¹ que emita radiación ultravioleta con una longitud de onda que oscile entre 320 y 400 nanómetros (UVA). El paciente debe utilizar gafas de protección ultravioleta (UV) mientras esté en la cabina y proteger la región genital de forma similar a lo descrito en el caso de la terapia PUVA oral.

Procedimiento, dosis inicial e incrementos por sesión

La dosis inicial de UVA es el 20-30% de la DFM, con incrementos por sesión del 20-30% de la dosis previa, siempre que el paciente no presente eritema, en cuyo caso los incrementos se hacen cada 2-3 sesiones⁴².

Si no se determina la DFM, en la tabla 1 se especifica la dosis inicial en función del fototipo⁴.

Tabla 1. Dosis inicial en función del fototipo

Tabla 2. Reducción del PASI inicial al finalizar tratamiento

El paciente recibe tres sesiones a la semana (lunes, miércoles y viernes) con el objetivo de lograr en la «fase de blanqueamiento» un PASI = 0 o una reducción del PASI inicial en un 90%⁴³.

La respuesta al tratamiento se valora en función de la diferencia del PASI al final del tratamiento con respecto al PASI basal, así se destacan distintas categorías en la respuesta según se exhibe en la tabla 2⁴.

El número de sesiones viene condicionado por la obtención de los objetivos reseñados, que en la mayoría de los casos se consiguen en los primeros 20 tratamientos^{44,45}. Más allá de esta cifra, se considera que el tratamiento debe suspenderse si no se evidencia una mejor respuesta a pesar de continuar la pauta una semana más⁴⁶.

Actitud en el caso de pérdida de sesiones

Ante la ausencia de un protocolo estándar en estas situaciones tan habituales en la práctica diaria, se aconseja la misma pauta que se hace en la terapia PUVA oral teniendo en cuenta la peculiaridad de que el eritema en esta modalidad es más factible que se presente²³:

1. Si el paciente pierde una sesión, se repite la dosis previa.
2. Si pierde 2 o 3 sesiones la dosis de UVA debe ser el 25-50% en relación con la última, respectivamente.
3. Si falla 4 sesiones se reinicia de nuevo el tratamiento.

Pautas de mantenimiento

Al igual que en el caso de la terapia PUVA oral, la respuesta clínica conseguida durante la «fase de blanqueamiento»

permitirá periodos prolongados de remisión en la mayoría de los pacientes. De este modo, no se recomiendan pautas de mantenimiento en la psoriasis; deben reservarse, con una frecuencia similar a la descrita en el caso de la terapia PUVA oral, para aquellos pacientes que hubiesen presentado rápidas recurrencias tras pautas previas, o en los que no estuviesen indicadas o fuesen ineficaces otras alternativas⁴⁷.

En las sesiones de mantenimiento se emplearán dosis fijas que se corresponderán con la dosis máxima por sesión alcanzada durante la fase de blanqueamiento³.

Asimismo, se han propuesto pautas de mantenimiento en la esclerodermia localizada (2 veces/semana, 10 tratamientos; 1 vez/semana, 5 tratamientos), en la micosis fungoide (2-3 veces/semana, 2-4 semanas) y, en la EICH (2 veces/semana, 1 semana; 1 vez/semana, 4 semanas)^{16,21,48}.

Modificaciones del protocolo en dermatosis distintas a la psoriasis

En el resto de las enfermedades en las que el baño-PUVA resulta una indicación, el protocolo es similar al descrito para la psoriasis⁴⁹.

En la dermatosis palmoplantar el protocolo no varía con respecto a la temperatura del baño, ni al intervalo que debe transcurrir entre la finalización del mismo y la irradiación. En cuanto a la dilución se recomienda que sea 1 ml de 8-MOP al 1% en 1-2 litros de agua (concentración final = 5-10 mg/l). La dosis inicial de UVA será de 0,5 J/cm² con incrementos de 0,25 J/cm² y la duración del baño de 30 minutos.

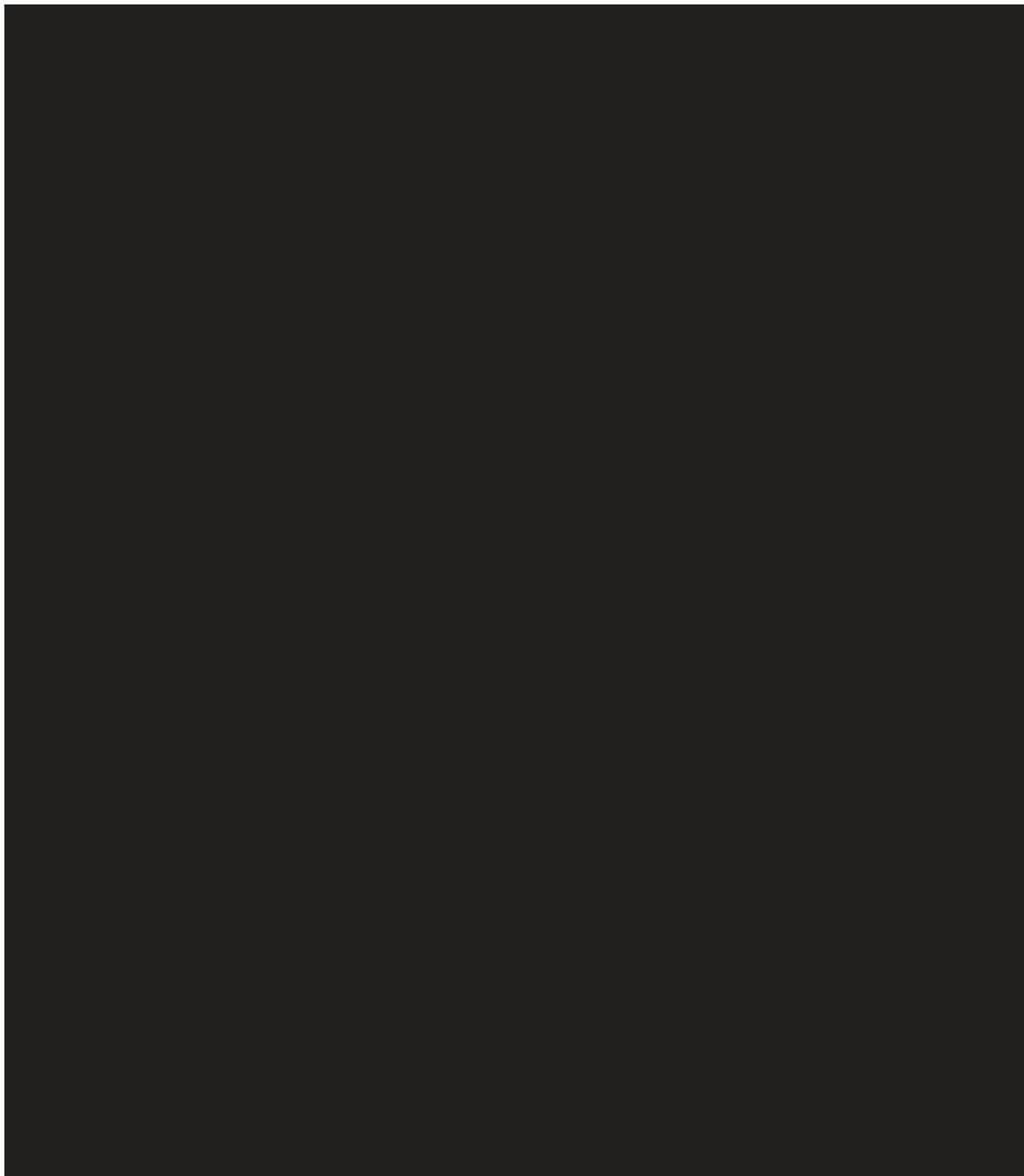
Efectos secundarios del baño-PUVA

En el baño-PUVA las reacciones adversas son fundamentalmente locales, como la respuesta isomórfica de Koebner, o las reacciones fototóxicas en toda su magnitud^{32,50,51}. La mínima absorción sistémica del psoraleno explica la ausencia de efectos sistémicos^{27,52}.

Efectos secundarios agudos

1. Eritema fototóxico: es el eritema del PUVA que puede presentarse habitualmente hacia el cuarto día del tratamiento cuando la DFM disminuye al 50%⁵³, o en la fase final del mismo, cuando la dosis de UVA es alta y las reacciones de fototoxicidad suceden fundamentalmente por salpicaduras fortuitas en áreas no tratadas, como por ejemplo en la región facial o en zonas de pliegues⁵⁴.
2. Prurito: es un síntoma frecuente en los pacientes afectados de una psoriasis extensa^{55,56}. Durante el tratamiento se suele presentar con mucha frecuencia en la cuarta se-

Tabla 3. Hoja de información para los pacientes



sión, coincidiendo con el eritema; aunque se desconoce el significado puede ser el preludio de una respuesta fototóxica⁵⁷. De todas formas casi siempre se asocia a la xerosis inducida por el tratamiento, y responde a los emolientes y antihistamínicos orales^{58,59}.

3. Dolor cutáneo: es un síntoma descrito en 1979 como una sensación urente muy distinta al prurito e inducido por la terapia PUVA oral⁶⁰, así como por el baño-PUVA⁶¹. Es un efecto secundario infrecuente pero característico, pudiendo alterar el ritmo del sueño; ocurre

en piel normal y no se relaciona con la existencia previa de lesiones cutáneas; aparece a las 4-8 semanas del inicio del tratamiento y persiste a pesar de la supresión del mismo. Puede prolongarse durante 1-2 meses^{60,61}. En su tratamiento se han empleado tanto la capsaicina tópica⁶² como la gabapentina⁶³.

4. Lentiginosis: son máculas pigmentadas profusas que aparecen en áreas expuestas^{64,65}. La prevalencia en los pacientes que han sido tratados con terapia PUVA es elevada sobre todo si los pacientes han recibido elevadas dosis totales acumuladas de UVA⁶⁶ y en aquellos que son fototipos bajos⁶⁷.
5. Hiperpigmentación residual: es un signo frecuente que aparece en las áreas donde el paciente presentaba lesiones, siendo más evidente cuando ocurre el blanqueamiento. Se ha descrito en la terapia combinada con calcipotriol y terapia PUVA oral⁶⁸, y también cuando se utiliza el calcipotriol en el baño-PUVA⁶⁹.

Estrategias de prevención de los efectos secundarios

En la prevención del eritema resulta fundamental asegurar que las condiciones técnicas del procedimiento, tales como la temperatura del agua, la concentración del psoraleno o el tiempo de espera hasta la irradiación se cumplen de forma estricta. También conviene asegurarse de que el paciente entiende el objetivo de la ducha posterior al tratamiento, que es eliminar la presencia de psoraleno sobre la superficie cutánea.

Modificación del protocolo terapéutico ante la aparición de efectos secundarios agudos

En función de la severidad del eritema, según la descripción de Collins et al, si el paciente presenta un eritema con edema, doloroso y que persiste más de 24 horas (grado 3), se recomienda posponer el tratamiento hasta que se resuelva. Si el eritema es evidente pero no le provoca molestias (grado 2) se pospone el tratamiento hasta que remita³⁴. En el caso de objetivarse un eritema apenas perceptible (grado 1) se repite la dosis previa y no se debe incrementar la dosis hasta pasadas las 96 horas^{70,71}.

Efectos secundarios crónicos

Aunque se ha propuesto que el baño-PUVA presenta un menor riesgo de carcinogénesis, este hecho no ha podido ser demostrado en la práctica. Las estrategias de prevención son similares a las descritas en el caso de la terapia PUVA oral.

Combinaciones terapéuticas

Al igual que ha sido descrito para la terapia PUVA oral, la adición de retinoides orales puede permitir mejorar los resultados del baño-PUVA⁷²⁻⁷⁴. El acitretino puede prescribirse de forma previa al inicio de la fotoquimioterapia a dosis de 0,5 mg/ kg/ día y mantenerse durante 4-5 semanas⁷⁵.

La terapia combinada del calcipotriol y baño-PUVA han conseguido buenos resultados debiéndose recordar la conveniencia de aplicar el fármaco después (dilación de 8 horas) y no de forma previa a las sesiones⁷⁶.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kerscher M, Lehmann P, Plewig G. PUVA bath therapy. Indications and practical application. *Hautarzt*. 1994;45:526-8.
2. Vallat V, Gilleaudeau P, Battat L, Wolfe J, Nabeya R, Hefdtler N, et al. PUVA bath therapy strongly suppresses immunological and epidermal activation in psoriasis: a possible cellular basis for remittive therapy. *J Exp Med*. 1994;180:283-96.
3. Väättäinen N, Hannuksela M, Karvonen J. Long-term local trioxsalen photochemotherapy in psoriasis. *Dermatology*. 1981;163:229-31.
4. Gómez M, Pérez B, Harto A, De Misa R, Ledo A. 8-MOP bath PUVA in the treatment of psoriasis: Clinical results in 42 patients. *J Dermatol Treat*. 1996;7:11-2.
5. Schempp C, Muller H, Czech W, Schopf E, Simon J. Treatment of chronic palmoplantar eczema with local bath-PUVA therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:733-7.
6. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Peter R, Kerscher M. Treatment of severe recalcitrant dermatoses of the palms and soles with PUVA-bath versus PUVA-cream therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999;15:87-9.
7. Behrens S, Von Kobyletzki G, Gruss C, Reuther T, Altmeyer P, Kerscher M. PUVA-bath photochemotherapy (PUVA-soak therapy) of recalcitrant dermatoses of the palms and soles. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999;15:47-51.
8. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Hönigsmann H. Paired comparison study on narrow-band (TL-01) UV-B phototherapy versus photochemotherapy (PUVA) in the treatment of chronic plaque type psoriasis. *Arch Dermatol*. 1999;135:519-24.
9. Hönigsmann H, Tanew A, Ruzicka T, Morison W. Photo(chemo)therapy for psoriasis. En: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets C, Bergstresser P, editors. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. Berlin: Springer-Verlag; 2001. p. 72-81.
10. Tegeer I, Bräutigam L, Podda M, Meier S, Kaufmann R, Geisslinger G, et al. Time course of 8-methoxypsoralen concentrations in skin and plasma after topical (bath and cream) and oral administration of 8-methoxypsoralen. *Pharmacol Ther*. 2002;71:153-61.

11. Rosón E, García Doval I, Flórez A, Cruces M. Estudio comparativo del tratamiento de la psoriasis en placas con baño de PUVA y UVB de banda estrecha (311 nm). *Actas Dermosifiliogr.* 2005; 96:371-5.
12. Ibbotson S, Bilslund D, Cox N, Dawe R, 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.
13. De Kort M, Van Weelden H. Bath psoralen-ultraviolet A therapy in atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:172-4.
14. Helander I, Jansén C, Meurman L. Long-term efficacy of PUVA treatment in lichen planus: comparison of and external methoxsalen regimens. *Photodermatology.* 1987;4:265-8.
15. Kerscher M, Volkenandt M, Lehmann P, Plewig G, Rocken M. PUVA-bath photochemotherapy of lichen planus. *Arch Dermatol.* 1995;131:1210-1.
16. Kerscher M, Meurer M, Sander C, Volkenandt M, Lehmann P, Plewig G, et al. PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol.* 1996;132:1280-2.
17. Pasic A, Ceovic R, Lipozencic J, Husar K, Susic S, Skerlev M, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:71-7.
18. Väättäinen N, Hannuksela M, Karvonen J. Trioxsalen baths plus UV-A in the treatment of lichen planus and urticaria pigmentosa. *Clin Exp Dermatol.* 1981;6:133-8.
19. Godt O, Proksh E, Streit V, Christopher E. Short and long-term effectiveness of oral and bath-PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology.* 1997;195:35-9.
20. Fischer T, Skough M. Treatment of parapsoriasis en plaque, mycosis fungoides and Sézary's syndrome with trioxsalen baths followed by ultraviolet light. *Acta Derm Venereol.* 1979;59:171-3.
21. Weber F, Schmuth M, Sepp N, Fritsch P. Bath-water PUVA Therapy with 8-Methoxypsoralen in Mycosis Fungoides. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:329-32.
22. Jansén C, Karvonen J, Malmiharju T. PUVA therapy for polymorphous light eruptions: comparison of systemic methoxsalen and topical trioxsalen regimens and evaluation of local protective mechanism. *Acta Derm Venereol.* 1982;62:317-20.
23. Carrascosa J, Gardeazabal J, Pérez-Ferriols A, Alomar A, Manrique P, Jones-Caballero M, et al. Documento de consenso sobre fototerapia: terapias PUVA y UVB de banda estrecha. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:635-58.
24. Lüftl M, Degitz K, Plewig G, Röcken M. Psoralen bath plus UV-A therapy. Possibilities and limitations. *Arch Dermatol.* 1997;133:1597-603.
25. Fischer T, Alsins J. Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps. *Acta Derm Venereol.* 1976;56:383-90.
26. Hannuksela M, Karvonen J. Trioxsalen bath plus UVA effective and safe in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1978;99:703-7.
27. Salo O, Lassus A, Taskinen J. Trioxsalen bath plus UVA treatment of psoriasis. Plasma concentration of the drug and clinical results. *Acta Derm Venereol.* 1981;61:551-4.
28. Hannuksela M, Karvonen J. Topical trioxsalen PUVA therapy. *Acta Derm Venereol.* 1984;113:135-8.
29. Coven T, Murphy F, Gilleaudeau P, Cardinale I, Krueger J. Trimethylpsoralen bath PUVA is a remittive treatment for psoriasis vulgaris. Evidence that epidermal immunocytes are direct therapeutic targets. *Arch Dermatol.* 1998;134:1263-8.
30. Snellman E, Rantanen T. Kinetics of phototoxicity in trioxsalen bath psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy. *Acta Derm Venereol.* 2001;81:171-4.
31. Koulu L, Jansén C. Skin photosensitizing and langerhans' cell depleting activity of topical (bath) PUVA therapy: comparison of trimethylpsoralen and 8-methoxypsoralen. *Acta Derm Venereol.* 1983;63:137-41.
32. Lowe N, Weingarten D, Bourget T, Moy L. PUVA therapy for psoriasis: Comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:754-60.
33. Calzavara-Pinton P, Zane C, Carlino A, de Panfilis G. Bath-5-methoxypsoralen-UVA therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:945-9.
34. Collins P, Wainwright N, Amorim I, Lakshmiopathi 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.
35. Man I, McKinlay J, Dawe R. An intraindividual comparative study of PUVA erythema induced by bath 8 methoxypsoralen and 4,5'8 trimethylpsoralen. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:59-64.
36. Gruss C, Behrens S, Von Kobyletzki G, Reuther T, Husebo L, Altmeyer P, et al. Effects of water temperature on photosensitization in bath-PUVA therapy with 8-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1998;14:145-7.
37. Jansén C. Water temperature effect in bath-PUVA treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:142-3.
38. Radenhausen M, Tebbe B, Orfanos C. Shower PUVA: a new possibility for topical PUVA therapy. Phototoxicity in relation to shower time, water temperature and skin type. *Hautarzt.* 1999;50:728-32.
39. Gómez M, Azaña J, Arranz I, Harto A, Ledo A. Plasma levels of 8-methoxypsoralen after bath-PUVA for psoriasis: relationship to disease severity. *Br J Dermatol.* 1995;133:37-40.
40. Anigbogu A, Williams A, Barry B. Permeation characteristics of 8-methoxypsoralen through human skin; relevance to clinical treatment. *J Pharm Pharmacol.* 1996;48:357-66.
41. Reuther T, Gruss C, Behrens S, von Kobyletzki G, Neumann N, Lehmann P, et al. Time course of 8-methoxypsoralen-induced skin photosensitization in PUVA-bath photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1997;13:193-6.
42. Von Kobyletzki G, Hoffmann K, Kerscher M, Altmeyer P. Plasma levels of 8-methoxypsoralen following PUVA-bath photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1998;14:136-8.
43. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Honigsmann H, Zane C, De Panfilis G. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology.* 1994;189:256-9.
44. Collins P, Rogers S. Bath-water delivery of 8-methoxypsoralen therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:165-7.
45. Cooper E, Herd R, Priestley G, Hunter J. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA

- therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:111-4.
46. Al-Suwaidan S, Feldman S. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:796-802.
 47. Lauharanta J. Photochemotherapy. *Dermatol Clin.* 1997;15:769-80.
 48. Leiter U, Kaskel P, Krähn G, Gottlöber P, Bunjes D, Peter R, et al. Psoralen plus ultraviolet-A-bath photochemotherapy as an adjunct treatment modality in cutaneous chronic graft versus host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002;18:183-90.
 49. Halpern S, Anstey A, Dawe R, Diffey B, Farr P, 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.
 50. Turjanmaa K, Salo H, Reunala T. Comparison of trioxsalen bath and oral methoxsalen PUVA in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1985;65:86-8.
 51. George S, Ferguson J. Unusual pattern of phototoxic burning following trimethylpsoralen (TMP) bath photochemotherapy (PUVA). *Br J Dermatol.* 1992;127:444-5.
 52. Fischer T, Hartvig P, Bondesson U. Plasma concentration after bath treatment and oral administration of trioxsalen. *Acta Derm Venereol.* 1980;60:177-9.
 53. Koulu L, Jansén C. Skin phototoxicity variations during repeated bath PUVA exposures to 8-methoxypsoralen and trimethylpsoralen. *Clin Exp Dermatol.* 1984;9:64-9.
 54. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Carlino A, Honigsmann H, De Panfilis G. Phototesting and phototoxic side effects in bath PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:657-9.
 55. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan Y, Goh C. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;143:969-73.
 56. Sampogna F, Gisondi P, Melchi C, Amerio P, Girolomoni G, Abeni D. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004;151:594-9.
 57. Honigsmann H, Schwarz T. Tratamiento con luz ultravioleta. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editores. *Dermatología.* 1st ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2109-25.
 58. Laube S, George S. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. *J Dermatol Treat.* 2001;12:101-5.
 59. Kostovic K, Situm M, Nola I. Phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA) for psoriasis. *Acta Clin Croat.* 2002;41:103-12.
 60. Tegner E. Severe skin pain after PUVA treatment. *Acta Derm Venereol.* 1979;59:467-70.
 61. Collins P, Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992;127:392-5.
 62. Burrows N, Norris P. Treatment of PUVA-induced skin pain with capsaicin. *Br J Dermatol.* 1994;131:584-5.
 63. Zamiri M, Bilsland D. Treatment of bath PUVA-induced skin pain with gabapentin. *Br J Dermatol.* 2004;151:516-7.
 64. Berne B, Fischer T, Michaelsson G, Noren P. Long-term safety of trioxsalen bath PUVA treatment: an 8-year follow-up of 149 psoriasis patients. *Photodermatology.* 1984;1:18-22.
 65. Takashima A, Matsunami E, Yamamoto K, Kitajima S, Mizuno N. Cutaneous carcinoma and 8-methoxypsoralen and ultraviolet A (PUVA) lentigines in Japanese patients with psoriasis treated with topical PUVA: a follow-up study of 214 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1990;7:218-21.
 66. Cox N, Jones S, Downey D. Cutaneous and ocular side effects of oral photochemotherapy: result of an 8-year follow-up study. *Br J Dermatol.* 1987;116:145-52.
 67. Jung E, Obert W. PUVA lentigines. *Photodermatology.* 1986;3:46-7.
 68. Vázquez-López F, Pérez-Oliva N. Transient hyperpigmentation after calcipotriol ointment and PUVA therapy in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol.* 1996;76:400.
 69. Gläser R, Röwert J, Mrowietz U. Hyperpigmentation due to topical calcipotriol and photochemotherapy in two psoriatic patients. *Br J Dermatol.* 1998;139:148-51.
 70. Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2000;142:39-43.
 71. Kirby B, Buckley D, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999;140:661-6.
 72. Väättäinen N, Hollmen A, Fräki J. Trimethylpsoralen bath plus ultraviolet A combined with oral retinoid (etretinate) in the treatment of severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:52-5.
 73. Lauharanta J, Geiger J. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 1989;121:107-12.
 74. Michaelson G, Noren P, Vahiquist A. Combined therapy with oral retinoid and PUVA baths in severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 1978;99:221-2.
 75. Muchenberger S, Schopf E, Simon J. The combination of oral acitretin and bath PUVA for the treatment of severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 1997;137:587-9.
 76. Grundmann-Kollmann M, Goethe J, Behrens S, Ochsendorf F, Peter R. Treatment of psoriasis with calcipotriene plus psoralen-UV-A-bath therapy. *Arch Dermatol.* 1999;135:861-2.