

Fototerapia durante el embarazo y la lactancia

Phototherapy during pregnancy and lactation

Adriana Aguilar Donis,¹ Rosa María Lacy Niebla² y Tamar Hajar³

¹ Adscrita al servicio de fototerapia

² Jefa del servicio de fototerapia

³ Residente último año

Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Ciudad de México

RESUMEN

El objetivo de este artículo es dar a conocer los riesgos de la fototerapia y la fotoquimioterapia (PUVA); qué modalidades se pueden usar, como UVB-BE o láser excímero 308 nm y se revisa la literatura para otras modalidades terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: fototerapia, fotoquimioterapia, embarazo, lactancia, seguridad, riesgos.

ABSTRACT

The objective of this work is to review the risks of phototherapy (including nb-uvb, excimer laser, visible light, UVA-1) photochemotherapy, and photodynamic therapy during pregnancy and lactation.

KEYWORDS: phototherapy, photochemotherapy, pregnancy, lactation, safety, risks.

Introducción

Cuando la piel humana se expone a la radiación ultravioleta (RUV) se desencadenan respuestas perjudiciales y benéficas para el organismo. En los casos en que la radiación del espectro electromagnético, especialmente RUV, se utiliza con fines terapéuticos, se denomina fototerapia.¹ Este tipo de terapéutica se usa para tratar diferentes dermatosis y enfermedades sistémicas, como psoriasis, vitíligo, linfomas cutáneos, pitiriasis liquenoi-de, dermatitis atópica, entre otras.^{2,3} Muchas de estas enfermedades tienen un curso crónico.

En la exposición solar cotidiana, el porcentaje de RUV que llega a la superficie terrestre constituye alrededor de 5%, del cual, 95% corresponde a RUVA y 5% a RUVB. Mientras gran parte de la RUVB es absorbida en la epidermis debido a su longitud de onda (280-320 nm), la RUVA llega a nivel de la dermis, y alrededor de 1% llega al tejido celular subcutáneo.^{4,5} De esta manera, la RUV penetra alrededor de 1-2 mm en la piel, pero sin alcanzar al feto. Sólo los fotones que son absorbidos por moléculas específicas (cromóforos) son los que desencadenan una respuesta, a éstos se les conoce como fotoproductos. Los principa-

les cromóforos para RUV son ADN y ARN, y las especies reactivas de oxígeno (ROS). La RUVB causa principalmente daño al ADN, lo que da origen a los dímeros de pirimidina ciclobutano, mientras que la producción de ROS es más frecuente por UVA. Sabemos que la exposición a RUV induce efectos agudos, como la hiperplasia epidérmica, bronceado, quemaduras solares, síntesis de vitamina D, fotoinmunosupresión, alteración de la barrera cutánea, alteración de los niveles de ácido fólico en sangre, y también efectos crónicos, como fotoenvejecimiento y carcinogénesis.^{4,6-9}

Aunque asumimos que la administración de RUV artificial durante el embarazo y la lactancia inducirá las mismas respuestas en la madre que en la exposición cotidiana, es de nuestro interés determinar qué terapéuticas de la fototerapia se consideran seguras y cuáles no; y los posibles efectos que podrían observarse derivados del uso de estas exposiciones.

PUVA oral o fotoquimioterapia

La terapia PUVA oral es la administración concomitante de un psoraleno por vía oral y de radiación UVA. Los

CORRESPONDENCIA

Adriana Aguilar Donis ■ adrianaaguilar79@hotmail.com

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Av. Calzada de Tlalpan 4800, Sección XVI, CP 14080, Tlalpan, México, D.F.

Teléfono: (0155) 40003000

psoralenos inhiben la replicación del ADN, causan apoptosis, provocan alteración en la expresión de los receptores de citocinas, e interactúan directamente con el ARN, las proteínas y otros componentes celulares, modificándolos mediante la producción de radicales libres de oxígeno.⁴ Su mecanismo de acción se basa en la supresión de la síntesis de ADN mediante la formación de monoadductos y enlaces cruzados cuando se intercala en las cadenas del ADN.^{10,11}

En cuanto al feto, en el supuesto caso de que se produjera la formación de monoadductos en las células fetales, la PUVA no alcanzaría al feto por su grado de penetración. Stern y Lange¹² la han considerado un teratógeno potencial poco potente. Gunnarskog *et al.*¹³ encontraron que no hay diferencias en los índices de mortalidad ni de malformaciones congénitas en 504 recién nacidos de madres que recibieron fotoquimioterapia *vs.* población normal, pero sí un incremento en el número de recién nacidos con bajo peso. En la actualidad el embarazo se sitúa en las contraindicaciones relativas al tratamiento con PUVA, debido a que los psoralenos se encuentran en la categoría C de tratamientos durante el embarazo, ya que son mutagénicos y teratógenos poco potentes.^{14,15} La lactancia es una contraindicación absoluta del uso de los psoralenos, ya que éstos son excretados a través de la leche materna y pueden causar reacciones de fotosensibilidad en los hijos de estas pacientes. En caso de que la terapia con PUVA sea esencial para la madre, se aconseja la suspensión total de la lactancia, o al menos 24 horas después de la ingesta del psoraleno.^{10,16}

PUVA tópico

El baño PUVA consiste en la aplicación tópica del psoraleno diluido en agua, con la irradiación subsecuente con UVA. Existe una variedad de concentración de psoralenos y regímenes de tratamientos utilizados. La mayor parte de los estudios utilizan 8-MOP (8-metoxipsoraleno) en concentraciones desde 0.5 a 4 o 6 mg/l, con tratamientos administrados con una frecuencia de dos a cuatro veces por semana. El baño PUVA también se puede hacer con trimetilpsoraleno (TMP) o con 5-MOP (5-metoxipsoraleno), aunque este último es más fototóxico y pigmentogénico que el 8-MOP.¹⁷ Además de los mecanismos de acción descritos en la terapia PUVA oral, el baño PUVA ha demostrado que restaura la población de células T reguladoras en pacientes con psoriasis, así como probablemente su función.¹⁸

En cuanto a la absorción sistémica del psoraleno durante el baño PUVA, se han encontrado resultados contradictorios. Tanto el TMP como el 8-MOP se pueden detectar en plasma en diferentes concentraciones después de una

administración tópica. Salo *et al.*¹⁹ encontraron que las concentraciones de TMP en plasma eran de 0.27-12.5 ng/ml dos horas después de su administración oral *vs.* 25 pg/ml-9 ng/ml tras el baño PUVA. Von Kobyletzki *et al.*²⁰ midieron las concentraciones plasmáticas después del baño PUVA, encontrando niveles plasmáticos muy bajos luego de un tratamiento. En el grupo de PUVA oral los niveles de 8-MOP variaron desde 45 a 360 ng/ml después de una hora de su administración *vs.* 5-7 ng/ml en el grupo de baño PUVA. Sin embargo, existen otras publicaciones que han encontrado lo opuesto. Así, Fischer *et al.*²¹ hallaron que las concentraciones plasmáticas de TMP después de la administración oral eran menores a 3 ng/ml, mientras que en dos pacientes después del baño PUVA se pudieron determinar entre 2-3 ng/ml. Kappes *et al.*²² encontraron niveles plasmáticos elevados de 8-MOP después de baño PUVA, y que la vida media plasmática era mucho más corta comparada con la administración oral, alterándose su farmacocinética dependiendo del modo de aplicación.

Por otro lado, Halpern *et al.*¹⁷ reportan una susceptibilidad prolongada a la fotosensibilización hasta 72 horas después del tratamiento con baño PUVA, aun cuando la piel se encontraba libre del medicamento. Una posible explicación es que después de la irradiación inicial, los monoadductos ocasionados por los psoralenos persisten mayor tiempo en la piel que el psoraleno libre, y al ser expuestos a radiación se aumenta la fotosensibilidad debida a la conversión de los aductos bifuncionales. No hay estudios epidemiológicos que evalúen la incidencia de malformaciones congénitas en aquéllas que se han expuesto a PUVA tópico, por lo que en las guías estadounidenses éste se considera categoría C de tratamientos durante el embarazo y no se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.¹⁴ Otras formas de PUVA tópico a base de *paint*-PUVA o de emulsiones pueden producir concentraciones plasmáticas de psoraleno elevadas, obteniéndose incluso niveles comparables a los plasmáticos cuando se administran por vía oral. Estos niveles plasmáticos se correlacionan con el grado de afectación de la barrera cutánea, de manera que a mayor afectación, mayor penetración.¹⁷

UVA1

La radiación UVA1 (340-400 nm) es el mayor componente del espectro UV que llega a la Tierra. Su mecanismo de acción se ha atribuido, principalmente, a la producción de especies reactivas de oxígeno. Genera dímeros de pirimidina-ciclobutano, produce apoptosis de células T, inducción de colagenasas, angiogénesis y remodelamiento del tejido.^{4,23} La irradiación con UVA1 tiene importantes efectos en la dermis, donde aumenta la expresión de oxi-

genasa hem-I en los macrófagos dérmicos, produciendo monóxido de carbono, el cual tiene propiedades antiaoptóticas, antitrombóticas, antiadhesivas, antiproliferativas y vasodilatadoras en el endotelio; de hecho, se ha reportado su uso en una mujer embarazada con lupus e hipertensión pulmonar como tratamiento para la hipertensión pulmonar.²⁴

Recientemente se publicó que la terapia con UVAI disminuyó los niveles de 25 (OH) vitamina D de manera significativa, sin embargo, se desconoce qué efectos podría tener esto en el embarazo.²⁵ Así, las contraindicaciones absolutas para la terapia UVAI son la ingesta de medicamentos fototóxicos o cualquier fotodermatosis desencadenada o exacerbada por esta longitud de onda, y las relativas serían la historia de melanoma o cáncer de piel no melanoma, la inmunosupresión y pacientes que hayan recibido radioterapia debido al incremento de riesgo de carcinogénesis.^{9,26}

Radiación ultravioleta B de banda estrecha

La radiación UVB en su espectro de banda estrecha (UVB-BE) está restringida a una pequeña banda espectral en torno a los 311 ± 2 nm. Esta radiación produce dos reacciones fotoquímicas en el ADN, siendo éste su principal cromóforo. Induce la formación de dímeros de pirimidina y 6-4 fotoproductos.⁴ También inhibe la proliferación epidérmica, tiene propiedades inmunomoduladoras a través de la inhibición de las células presentadoras de antígeno, modifica el fenotipo de linfocitos T *helpers* TH1 a TH2, induce linfocitos T reguladores e inhibe la subpoblación de linfocitos TH17.²⁷

La radiación UVB-BE se ha utilizado en pacientes embarazadas con prurigo pigmentoso,²⁸ acné²⁹ y psoriasis^{30,31} con buenos resultados durante el embarazo; de hecho, en las *Guías de cuidado para el manejo de psoriasis y artritis psoriásica* publicadas en enero de 2010, se establece que UVB-BE se debería considerar una indicación terapéutica de primera línea en pacientes no candidatas a tratamientos tópicos. En este documento se menciona que no se ha reportado ningún efecto teratogénico que hayan provocado la R-UVB,¹⁴ y mencionan un caso publicado por Vun *et al.* acerca de una paciente embarazada con psoriasis pustulosa generalizada que fue tratada a las 27 semanas de gestación con UVB-BE tres veces por semana, junto con valerato de betametasona tópica en ungüento al 0.1%, habiendo acumulado una dosis total de 15.053 mJ. El niño nació sano a las 39 semanas de gestación.⁵ En nuestro departamento tenemos el caso de una paciente de 32 años de edad, con micosis fungoide, que se quedó embarazada mientras recibía tratamiento tres veces por semana con

UVB-BE, continuó el tratamiento durante todo el embarazo a término con un parto eutócico y un recién nacido en buenas condiciones. Mientras duró el periodo de lactancia, la paciente continuó con UVB-BE sin eventualidades para ella ni para el recién nacido.

El efecto de la fotodegradación del ácido fólico debido a la fototerapia con UVB-BE es un tema controvertido y de suma importancia en el tema que nos ocupa. Branda y Eaton³² detectaron que tras la exposición solar de plasma humano *in vitro*, los niveles de folatos disminuyen entre 30 y 50% a los 60 minutos. Sabemos que la deficiencia de ácido fólico se asocia a defectos del tubo neural y esto puede provocar dudas sobre la seguridad del uso de UVB durante las primeras semanas del embarazo.

En el estudio de El-Saie *et al.*,⁹ los niveles de folatos séricos se midieron después de 18 y 36 sesiones de UVB-BE, y se encontró una disminución en los valores de 19 y 27% en más de 60% de los pacientes, demostrando que a mayor dosis de UVB-BE mayor fotodegradación de los folatos. Shaheen *et al.*³³ indicaron que después de 36 dosis seriadas de UVB-BE en pacientes con vitíligo, con una dosis media acumulada de 75.95 ffl 3.67 J/cm², los niveles de folatos séricos disminuyeron significativamente. En una serie de casos en Argentina, se analizó a tres pacientes no relacionadas que tuvieron exposición a camas de bronceado durante el primer trimestre de embarazo, todos los niños nacieron con defectos del tubo neural, lo que sugirió que la fotodegradación del ácido fólico por las camas de bronceado podría relacionarse como probable causa.⁸

Por otra parte, en una investigación publicada por Juzeniene *et al.*³⁴ se estudió la influencia de la radiación solar, las camas de bronceado y la fototerapia con UVB banda ancha sobre los niveles de folatos séricos y eritrocitarios. Se tomaron mediciones basales y después de la exposición, encontraron que no había cambio estadísticamente significativo en una o múltiples exposiciones a la radiación solar o las camas de bronceado, mientras que dosis altas de fototerapia con UVB podían disminuir levemente los folatos sanguíneos. Así, concluyen que hacen falta más estudios para clarificar este punto. Wiwanitkit³⁵ considera que hay varios aspectos a tener en cuenta, como el control de calidad en la determinación del ácido fólico, el estado nutricional, las enfermedades congénitas sanguíneas, el consumo de alcohol o ciertas dietas restrictivas que pudieran influir en la disminución del nivel sérico de folatos y que no sea consecuencia directa de la fotodegradación. En su estudio, Rose *et al.*³⁶ miden los folatos séricos y en glóbulos rojos en pacientes con psoriasis, detectando unos niveles basales de 6.34 y 410 ng/ml, y de 6.35 y 423 ng/ml después de 18 sesiones

de UVB-BE, respectivamente. Concluyen que un curso estándar de UVB-BE no tiene efecto en los niveles de folatos séricos o en glóbulos rojos en pacientes con psoriasis. Sin embargo, no hay recomendaciones terapéuticas específicas para abordar esta cuestión, así que en la mayoría de las guías la fototerapia UVB se considera la modalidad terapéutica de elección durante el embarazo o la lactancia (nivel de evidencia 4).²⁷

Láser y fuentes monocromáticas de excímeros

El láser excímero se halla en el espectro de los 308 nm, y se trata de un haz de luz coherente, unidireccional, y en los sistemas no láser con emisión de luz monocromática no unidireccional y divergente. Su principal mecanismo de acción es la producción de apoptosis de linfocitos T. Se ha demostrado que penetra más en la piel que UVB-BE. Hasta donde sabemos, no existen datos de su uso durante el embarazo ni en la lactancia. No obstante, la mayoría de los expertos considera segura su utilización en estas situaciones, ya que por su mecanismo de acción no parece tener efecto teratogénico.^{14,27}

Terapia fotodinámica durante el embarazo

La terapia fotodinámica consiste en la utilización de un fotosensibilizante y una fuente de luz que lo activa. Es altamente efectiva en el tratamiento de queratosis actínicas, enfermedad de Bowen, carcinomas basocelulares superficiales y nodulares finos. Los dos fotosensibilizantes más utilizados son el ácido 5 aminolevulínico (ALA) y el metil aminolevulínico (MAL).³⁷ En modelos de ratones, la inyección continua intraperitoneal de ALA durante el embarazo no produjo efectos adversos.

Yang *et al.*³⁸ trataron con terapia fotodinámica a cinco mujeres embarazadas que presentaban condilomas acuminados en la región genital (vulva, región perianal, vagina y cérvix), con tasas de aclaramiento de 100% desde el primer trimestre del embarazo. Todas tuvieron recién nacidos sanos. El ALA generalmente se activa con una longitud de onda de 635 nm, la cual penetra menos de 5 mm de profundidad en la piel. La longitud del cérvix normal es de 3-4 cm, por lo que podría pensarse como una opción de tratamiento en el área de la vulva, vagina, perianal o cérvix, como se realizó en estas pacientes, ya que tiene muy pocas probabilidades de afectar al feto que se encuentra en la cavidad intrauterina. A pesar de que el ALA fue reportado no tóxico y no mutagénico en modelos en ratones, aún faltan estudios en humanos para determinar la seguridad del feto, por lo que la FDA lo considera categoría C.

Luz visible

Se le llama espectro visible a la región del espectro electromagnético que el ojo humano percibe. No hay límites exactos en el espectro visible, pero en general se considera que abarca longitudes de onda desde 400 a 700 nm. Aunque algunas personas son capaces de percibir longitudes de onda de 380 a 780 nm. Sus interacciones con el cuerpo humano han ido revelando diferentes reacciones, como la descrita en el estudio de Liebmann *et al.*,³⁹ donde se irradiaron queratinocitos humanos y células endoteliales de piel humana con luz emitida por diodos (LED) a diferentes longitudes de onda. Se encontró que la irradiación de longitudes de onda entre 630 y 940 nm no tenían efecto en la viabilidad celular ni en su proliferación celular; sin embargo, la irradiación con longitudes de onda de entre 412 y 426 nm a altas fluencias (66-100 J/cm²) era tóxica. En fluencias no tóxicas la luz azul (450-495 nm) reduce la proliferación dosis dependiente en 50%, efecto que se cree es atribuible a una inducción en la diferenciación celular. La luz azul produce óxido nítrico, que promueve la diferenciación celular, motivo por el cual puede ser de utilidad para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, como la psoriasis.³⁹

Aunque no hay guías donde se regule el uso de luz visible en embarazadas, se utiliza como alternativa de tratamiento en embarazadas con acné⁴⁰ o como tratamiento antidepresivo en embarazadas o lactando que no pueden tomar medicación contra la depresión.⁴¹ También hay reportes de su uso en pacientes embarazadas con síndrome de Crigler-Najjar, que han resultado en bebés sanos con desarrollo neurológico normal,⁴² por lo que probablemente su uso sea seguro durante el embarazo.

Un punto a desarrollar es el de los hombres que tienen exposición a PUVA en el momento de la concepción de sus parejas. Stern y Lange¹² determinaron que dosis altas de radiación UVA penetran la piel escrotal de los hombres en mayor proporción que la pared abdominal de las mujeres, por lo que podría afectar la espermatogénesis más que a los ovarios o al feto. Se trata de una cohorte de 1380 pacientes (892 hombres y 488 mujeres) con psoriasis que recibieron tratamiento con PUVA. En este estudio multicéntrico se encontraron 326 embarazos. El 34% de los hombres recibían PUVA en el momento de la concepción de sus parejas y 19% de las mujeres la recibían en el momento de la concepción o durante el embarazo. El único caso de síndrome de Down reportado no coincidió con la administración de PUVA durante el embarazo de la madre. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de malformaciones fetales vs. la población general, por lo que Stern y Lange consideraron que

la terapia con PUVA es un mutágeno no potente. La PUVA tampoco afectó el desarrollo ni el estado de los embarazos subsecuentes, tampoco aumentó el riesgo de malformaciones ni fetos muertos. Los autores reportan que se encontraron dos malformaciones congénitas y dos fetos muertos sin que la incidencia fuera mayor a lo esperado en la población general. Reconocen que el poder del estudio para detectar defectos específicos inducidos por la terapia es limitado, pero la información recabada no apoyaba que PUVA sea un teratógeno potente, pero sí mutagénico, por lo que es aconsejable que los pacientes no se expongan a PUVA.¹² En nuestro conocimiento no hay un estudio que evalúe específicamente este planteamiento con RUVB, pero si ésta se utiliza en la madre gestante, podemos inferir que utilizarla en su pareja también es seguro.

Conclusiones

Hasta ahora los tipos de fototerapia utilizados durante el embarazo son luz visible, UVA1, UVB, UVB-BE y láser excímero 308 nm. La UVB-BE se considera el tratamiento de fototerapia de primera elección cuando se requiere su administración durante el embarazo o la lactancia. Aún queda por definir el papel de la fotodegradación de los folatos séricos en la administración de los tratamientos. Hasta ahora no hay ninguna recomendación de si se debe complementar con folatos en dosis mayores a las recomendadas actualmente, faltan estudios para poder definir las pautas de suplementación y el efecto de esta fotodegradación en el riesgo de malformaciones fetales. El tratamiento con PUVA oral, baño PUVA y PUVA tópico se encuentra contraindicado en las mujeres durante en el embarazo y la lactancia, ya que tienen propiedades mutágenicas y fotosensibilizantes, aunque cabe destacar que en los estudios realizados no se ha demostrado un potencial teratógeno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anstey, A y Trautinger, F, "The art and science of photodermatology beyond the surface of the skin", *Photochem Photobiol Sci*, 2013, 12 (1): 13-15.
2. Carrascosa, JM, "Fototerapia y fotoquimioterapia", *Actas Dermosifilogr*, 2004, 95: 259-284.
3. Tan, E, Lim, D. y Rademaker, M, "Narrowband uvb phototherapy in children: A New Zealand experience", *Australas J Dermatol*, 2010, 51 (4): 268-273.
4. Lee, C.H, Wu, S.B, Hong, C.H, Yu, H.S. y Wei, Y.H, "Molecular Mechanisms of uv-Induced Apoptosis and its Effects on Skin Residential Cells: The Implication in uv-Based Phototherapy", *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (3): 6414-6435.
5. Bae, Y.-S.C, Van Voorthees, A.S, Hsu, S, Korman, N.J, Lebwohl, M.G, Young, M. *et al*, "Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation", *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67: 459-477.
6. Garmyn, M. y Yarosh, D.B, "The Molecular and Genetic Effects of Ultraviolet Radiation Exposure on Skin Cells", en Lim, H.W, Höningmann, H. y Hawk, J.L.M, *Photodermatology*, Londres, Informa Healthcare, 2007, 41-54.
7. Yoon, J.H, Lee, C.S, O'Connor, T.R, Yasui, A. Pfeifer, G.P., "The DNA damage spectrum produced by simulated sunlight", *J Mol Biol*, 2000, 299: 681-693.
8. Park, K. y Murase, J, "Narrowband uv-B Phototherapy During Pregnancy and Folic Acid Depletion", *Arch Dermatol*, 2012, 148 (1): 132-133.
9. El-Saie, L.T, Rabie, A.R, Kamel, M.I, Seddeik, A.K. y Elsaie, M.L, "Effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on serum folic acid levels in patients with psoriasis", *Laer Med Sci*, 2011, 26 (4): 481-485.
10. Morison, W.L. y Richard, E.G, "PUVA phototherapy and other phototherapy modalities", en Wolverton, S.E, *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, Filadelfia, Saunders Elsevier, 2013, 279-290.
11. Krutmann, J, Morita, A. y Elmetts, C.A, "Mechanisms of Photo(chemo)therapy", en Krutmann, J, Höningmann, H. y Elmetts, C.A, *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*, Berlín-Nueva York, Springer-Verlag, 2001, 54-68.
12. Stern, R.S. y 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: 347-350.
13. Gunnarskog, J.G, Kallen, A.I, Lindelof, B.G. y Sigurgeirsson, B, "Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy", *Arch Dermatol*, 1993, 129: 320-323.
14. Menter, A, Korman, N.J, Elmetts, C.A, Feldman, S.R, Gelfand, J.M, Gordon, K.B. *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: 114-135.
15. Lee, K.B. y Leachman, S.A, "Dermatologic drugs during pregnancy and lactation", en Wolverton, S.E, *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, Filadelfia, Saunders Elsevier, 2013, 718-729.
16. American Academy of Dermatology Committee on Guidelines of Care, "Guidelines of care for Psoriasis", *J Am Acad Dermatol*, 1994, 31: 643-648.
17. Halpern, S.M, Anstey, A.V, Dawe, R.S, Diffey, B.L, Farr, P.M, Ferguson, J. *et al*, "Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British Photodermatology Group", *British Journal of Dermatology*, 2000, 142: 22-31.
18. Furuhashi, T, Saito, C, Torii, K, Nishida, E, Yamazaki, S. y Morita, A, "Photo(chemo)therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis", *PLoS One*, 2013, 8 (1): e54895.
19. Salo, O, Lassus, A. y Taskinen, J, "Trioxsalen bath plus uva treatment of psoriasis. Plasma concentration of the drug and clinical results", *Acta Derm Venereol*, 1981, 61: 551-554.
20. Von Kobyletzki, G, Hoffmann, K, Kerscher, M. y Altmeyer, P, "Plasma levels of 8-methoxypsoralen following PUVA-bath photochemotherapy", *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1998, 14 (3-4): 136-138.
21. Fischer, T, Hartvig, P. y Bondesson, U, "Plasma concentrations after bath treatment and oral administration of trioxsalen", *Acta Derm Venereol*, 1980, 60(2): 177-179.
22. Kappes, U.P, Barta, U, Merkel, U, Balogh, A. y Elsner, P, "High plasma levels of 8-methoxypsoralen following bath water delivery in dermatological patients", *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2003, 16 (5): 305-312.
23. Tewari, A, Grage, M.M, Harrison, G.I, Sarkany, R. y Young, A.R, "UVA1 is skin deep: molecular and clinical implications", *Photochem Photobiol Sci*, 2013, 12 (1): 95-103.
24. Jabara, B, Dahlgren, M. y McGrath, H, Jr, "Interstitial lung disease and pulmonary hypertension responsive to low-dose ultraviolet A1 irradiation in lupus", *J Clin Rheumatol*, 2010, 16(4): 188-189.
25. Feldmeyer, L, Shojati, G, Spanaus, K.S, Navarini, A, Theler, B, Donghi, D. *et al*, "Phototherapy with UVB narrowband, UVA/UVBnb, and UVA1 dif-

- ferentially impacts serum 25-hydroxyvitamin-D3", *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69 (4): 530-536.
26. Zandi, S, Kalia, S. y Lui, H., "UVA1 phototherapy: a concise and practical review", *Skin Therapy Lett*, 2012, 17 (1): 1-4.
 27. Carrascosa, JM, López-Esteban, JL, Carretero, G, Daudén, E, Ferrándiz, C, Vidal, D. et al., "Documento de consenso de fototerapia en psoriasis del Grupo Español de Psoriasis: ultravioleta B de banda estrecha (UVBBE), láser y fuentes monocromáticas de excimeros y terapia fotodinámica", *Actas Dermosifiliogr*, 2011, 102 (3): 175-186.
 28. Jang, MS, Baek, JW, Kang, D.Y., Kang, JS, Kim, S.T. y Suh, KS., "Successful treatment with narrowband UVB phototherapy in prurigo pigmentosa associated with pregnancy", *Eur J Dermatol*, 2011, 21 (4): 634-635.
 29. Zeicher, JA, "Narrowband UV-B phototherapy for the treatment of acne vulgaris during pregnancy", *Arch Dermatol*, 2011, 147 (5): 537-539.
 30. Yun, Y.Y., Jones, B., Al-Mudhaffer, M. y Egan, C., "Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids", *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54 (2 Suppl): S28-30.
 31. Tauscher, AE, Fleischer, AB, Jr, Phelps, KC. y Feldman, SRJ., "Psoriasis and pregnancy", *Cutan Med Surg*, 2002, 6 (6): 561-570.
 32. Branda, RF. y Eaton, JW., "Skin color and nutrient photolysis; an evolutionary hypothesis", *Science*, 1978, 201: 625-626.
 33. Shaheen, MA, Abdel Fattah, NS. y El-Borhamy, MI., "Analysis of serum folate levels after narrow band UVB exposure", *Egypt Dermatol Online J*, 2006, 2: 13.
 34. Juzeniene, A, Stokke, KT, Thune, P. y Moan, J., "Pilot study of folate status in healthy volunteers and in patients with psoriasis before and after UV exposure", *J Photochem Photobiol B*, 2010, 101 (2): 111-116.
 35. Wiwanitkit, V., "Narrowband ultraviolet B phototherapy and serum folic acid level", *Lasers Med Sci*, 2012, 27 (3): 685.
 36. Rose, RF, Batchelor, RJ, Turner, D. y Goulden, V., "Narrowband ultraviolet B phototherapy does not influence serum and red cell folate levels in patients with psoriasis", *J Am Acad Dermatol*, 2009, 61 (2): 259-262.
 37. Braathen, LR, Szeimies, RM, Basset-Seguin, N, Bissonnette, R, Foley, P., Pariser, D. et al., "International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus", 2005, *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56 (1): 125-143.
 38. Yang, Y.G, Zou, XB, Zhao, H, Zhang, Y.J. y Li, H.J., "Photodynamic therapy of therapy of condyloma acuminata in pregnant women", *Chin Med J*, 2012, 125 (16): 2925-2928.
 39. Liebmann, J, Born, M. y Kolb-Bachofen, V., "Blue-light irradiation regulates proliferation and differentiation in human skin cells", *J Invest Dermatol*, 2010, 130 (1): 259-269.
 40. Kong, Y.L. y Tey, H.L., "Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation", *Drugs*, 2013, 73 (8): 779-787.
 41. Richards, EM. y Payne, JL., "The management of mood disorders in pregnancy: alternatives to antidepressants", *CNS Spectr*, 2013, 10: 1-11 [Epub ahead of print].
 42. Wilson, JH, Sinaasappel, M, Lotgering, FK. y Langendonk, JG., "Recommendations for pregnancies in patients with crigler-najjar syndrome", *JIMD Rep*, 2013, 7: 59-62.