

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Usos en dermatología del sistema lámpara excímer de 308nm

**Trabajo final de investigación aplicada sometido a la
consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Dermatología para optar al grado
y título de Maestría Académica/Doctorado
en Dermatología.**

Jesús Alexander Rivera Arenas
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2020

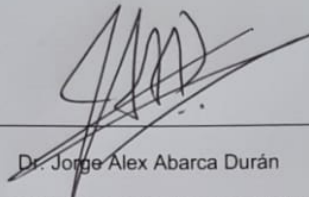
Agradecimiento

Agradezco a Dios, a mi familia, amigos, maestros, compañeros, colegas y a todas las personas que hicieron posible este sueño; que de una u otra manera han contribuido con su conocimiento, apoyo, motivación, inspiración y resiliencia; para formar los pilares del conocimiento en esta especialidad tan hermosa que es la Dermatología. Además, me agradezco a mi mismo por todos los logros y crecimiento alcanzado durante este proceso de formación, tanto a nivel académico como en la esfera personal; lo cual me ha permitido ver al mundo desde la parte mas humana que existe, que es el dolor y el amor, permitiéndome encontrar un sentido al ejercicio de la medicina como herramienta para transmitir este conocimiento a mis pacientes y así acompañarlos en su proceso de curación.

Dedicatoria

Personalmente quiero dedicar esta revisión a todos los pacientes que sufren un padecimiento dermatológico y que se pueden ver beneficiados de esta terapia con lámpara excimer, ya que es muy gratificante saber que gracias al conocimiento científico podemos ayudarlos de una forma integral; puesto que son personas que sufren más que solo una condición visible en la piel, donde la parte psicológica juega un rol muy importante y su forma de mostrarlo al mundo es a través de la piel.

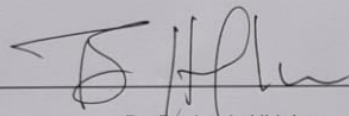
"Este trabajo final de investigación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Dermatología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica/Doctorado Académico en Dermatología".



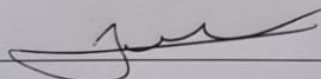
Dr. Jorge Alex Abarca Durán
Coordinador del Programa de Posgrado de Dermatología



Dr. Daniel Argüello
Especialista en Dermatología
Director de Tesis



Dr. Benjamín Hidalgo
Especialista en Dermatología
Lector



Jesús Alexander Rivera Arenas
Sustentante

Tabla de Contenidos

Lista de abreviaturas	7
Justificación	8
Pregunta de Investigación	10
Objetivos	11
Metodología	11
Capítulo 1: Aspectos Básicos	12
1.1 Introducción	12
1.2 Antecedentes históricos	14
Capítulo 2: Definiciones	16
Capítulo 3: Radiación ultravioleta y la piel	20
3.1 Radiación ultravioleta y la piel	20
3.2 Mecanismo de acción fototerapia 308nm	22

Capítulo 4. Usos en dermatología	26
4.1 Usos en dermatología	26
4.2 Psoriasis	30
4.3 Alopecia Areata	33
4.4 Vitiligo	35
4.5 Eczema	40
Capítulo 5. Precauciones y efectos adversos	41
5.1 Efectos adversos	41
5.2 Precauciones	44
5.3 Contraindicaciones	45
Capítulo 6: Resumen y puntos clave	46
6.1 Resumen	46
6.2 Conclusiones	48
Anexos	51
Bibliografía	62

Lista de abreviaturas

AA: Alopecia areata

ADN: ácido desoxirribonucleico

ANA: Anticuerpo antinuclear

DEM: Dosis eritematógica mínima

UV: Ultravioleta

UVA: Ultravioleta tipo A

UVB: Ultravioleta tipo B

UVC: Ultravioleta tipo C

UVB-NB: Ultravioleta B de banda estrecha

RUV: Radiación ultravioleta

XeCL: Monocloruro de xenón

IL: Interleucina

PASI: Índice de severidad de psoriasis

PPASI: Índice de severidad de psoriasis palmoplantar

PUVA: Psoraleno+ UVA

MOP: metoxipsoraleno

NM: nanómetros

Cm: Centímetros

Palabras clave : Excimer, fototerapia, vitíligo, alopecia areata, psoriasis.

Justificación:

La terapia con lámpara de excimer es un método relativamente nuevo en Costa Rica a nivel de la seguridad social; de hecho, se introdujo por primera vez en el Hospital Calderón Guardia en 2018, mientras que en el mercado mundial está disponible desde 2002. Se trata de un tipo de fototerapia dirigida, que funciona en el espectro de luz ultravioleta UVB a 308nm sobre la piel.

Hace cientos de años es conocido el uso de la exposición a la luz solar en el tratamiento de múltiples enfermedades dermatológicas, razón por la cual se ha logrado imitar de múltiples maneras diferentes con fuentes artificiales, dentro de los cuales se incluye la tecnología de los láseres y lámparas de energía monocromática y policromática, los cuales presentan avances y mejoras constantemente (1). La aplicación de la tecnología excímer en la medicina moderna ha demostrado tener éxito en diversas especialidades, dentro de las cuales se incluye la dermatología y ciertas dermatosis crónicas muy puntuales en las cuales se ha descrito tener un grado de efectividad considerable y menor exposición de la piel sana a la irradiación

ultravioleta; al ofrecer una forma de entrega muy dirigida con esquemas novedosos que permiten altas dosificaciones, lo cual da como resultado una rápida curación de las lesiones con una menor dosis acumulada y, por lo tanto, la disminución de reacciones indeseadas que se podrían presentar en el uso de la fototerapia (20).

Es bien conocido que la luz ultravioleta de tipo B a 308 nm sobre la piel, produce un efecto local inmunoregulador; que permite la disminución de los linfocitos T de tipo Th1 tanto a nivel epidérmico como a nivel dérmico, mediante la inducción de la apoptosis por mecanismos que se detallan en el capítulo 4 (6). Principio en el cual se basa el tratamiento de ciertas dermatosis crónicas como: psoriasis, vitíligo, dermatitis atópica, alopecia areata, linfoma cutáneo (micosis fungoide, estadio 1A), entre otras dermatosis que se encuentran en investigación su aplicabilidad (7).

Múltiples estudios sobre eficacia y seguridad de este tratamiento en las dermatosis inflamatorias mencionadas; reportan datos prometedores para este tipo de pacientes quienes han tenido incluso resistencia a otros tipos de fototerapia y otros tratamientos convencionales. Se reporta que en estos pacientes se presenta una disminución significativa de las células T después de la terapia con excímeros monocromáticos. Con esto se logra producir un efecto directo e indirecto a nivel de los infiltrados inflamatorios de tipo celular, que conlleva a la reducción de algunas citoquinas inflamatorias como: factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, Interleucina 6, Interleucina 8, entre otras (14). Acompañado de un índice de

proliferación disminuido, lo cual se traduce en una mejoría clínica importante y en algunos casos llegando a remisión completa (6).

Por lo anterior, se realizará una extensa revisión de la literatura existente sobre los resultados tan promisorios de este tipo de fototerapia, valorar su efectividad en los diferentes estudios disponibles y definir para cuales dermatosis es adecuada. De esta forma, sentar las bases para en un futuro ser capaces de publicar los resultados de esta terapia en casos autóctonos y así, contribuir al conocimiento mundial y ampliar la información disponible en este tema.

Pregunta de investigación:

¿Es efectiva la terapia con lámpara de excimer para tratar las dermatosis crónicas en las cuales se ha indicado su uso?

Objetivo general:

Investigar sobre el impacto de la terapia lámpara de excimer de 308nm en diferentes patologías dermatológicas para las cuales se ha indicado su uso.

Objetivos específicos:

1. Describir las bases científicas y el mecanismo por el cual este tipo de fototerapia permite el tratamiento de ciertas dermatosis.
2. Caracterizar la efectividad terapéutica de este tratamiento en las siguientes dermatosis: vitíligo, alopecia areata y psoriasis.
3. Investigar sobre el uso de la lámpara de Excímer en el tratamiento de pacientes con dermatosis crónicas específicas, sus efectos adversos y precauciones.

Metodología:

Se delimitó los objetivos y su alcance, así como la formulación de la pregunta de investigación en torno a los cuales se desarrolla la revisión bibliográfica.

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de las siguientes bases de datos: Pubmed, medline, cinhal y scopus. Se utilizó en los motores de búsqueda las siguientes palabras solas o en combinación: Excimer, 308nm, Fototerapia dirigida, Láser excimer, Lámpara excimer, Vitiligo tratamientos, Psoriasis tratamientos, Alopecia areata tratamientos, Eczemas tratamientos, Micosis fungoide estadio 1A tratamientos, Excimer lamp, Excimer light, ultraviolet treatments, wavelength 308nm, short-wavelength, ultraviolet light, UV radiation. Se obtuvieron 1082 resultados de artículos que coincidían con 1 o más palabras citadas y se seleccionaron los documentos revisando en sus abstract los que hablaran exclusivamente de tratamiento con fototerapia dirigida con lámpara de excimer en las patologías dermatológicas mencionadas o los que reportaran sus efectos adversos y mecanismo de acción. Asimismo se evaluó la calidad de la evidencia con el sistema GRADE y se descartaron documentos con una antigüedad mayor a 20 años, de esta manera se obtuvo que más del 50% de los documentos son actualizados de los últimos 5 años.

De esta forma se obtuvieron 89 documentos en total que cumplieron con los criterios de selección iniciales y posteriormente se realizó una lectura de dichos documentos y se seleccionaron nuevamente los que cumplieran con las siguientes características: información relevante, utilización crítica de la bibliografía, exhaustividad y los que incluyeran revisión de reportes previos con este tipo de fototerapia. Así que finalmente se utilizaron 49 documentos para la revisión bibliográfica que cumplieron con los criterios mencionados, y de esta forma poder desarrollar la revisión sobre fototerapia dirigida con lámpara de excimer y así aclarar en cuáles dermatosis es efectiva y de esta manera poder llegar a tener una idea de

cuándo y por qué se debe utilizar este tratamiento y cuales son los beneficios en la practica clinica dermatológica. Además, revisar ampliamente el mecanismo de acción de esta terapia para asi conocer los efectos adversos esperables y las precauciones a tomar en consideración con su uso.

Además se realiza una sinopsis de tipo analisis comparativo de diferentes autores que han expuesto parte de su practica clínica y experiencia con respecto a la lampara de excimer en el tratamiento de las dermatosis mencionadas y de acuerdo a este analisis comparativo se realizan las conclusiones comparando la evidencia y la calidad de los documentos, donde los estudios aleatorizados presentan un nivel de alta confianza, mientras que los observacionales (casos y controles, cohortes) niveles bajos-moderados .

Capítulo 1. Aspectos básicos

1.1 INTRODUCCIÓN

Desde hace cientos de años es conocido el uso de la exposición a la luz solar en el tratamiento de múltiples enfermedades dermatológicas, razón por la cual se ha logrado imitar de múltiples maneras diferentes con fuentes artificiales, dentro de los cuales se incluye la tecnología de los láseres y lámparas (1).

Gracias a la reacción fotobiológica que se logra con la tecnología láser, es

posible su uso en múltiples áreas de la medicina, ya que puede emplearse para cortar, vaporizar, coagular y extirpar tejidos. Todo esto es basado en el principio de que, al irradiar el tejido con la energía emitida del láser, esta es convertida principalmente en calor cuando el tejido diana (cromóforo) absorbe radiación (3).

Además, se observó que esta tecnología es capaz de lograr la destrucción selectiva de dianas dentro de la piel sin daño del tejido adyacente, como por ejemplo permite focalizarse en pequeños vasos o melanosomas (4). La fototermólisis selectiva se logra mediante la configuración de los parámetros adecuados en el equipo como: la longitud de onda, la exposición radiante y la duración del pulso; obteniendo una destrucción eficaz y precisa del tejido y al mismo tiempo se reduce de forma importante el riesgo de efectos adversos en la piel como cicatrices (1).

Dentro de los diferentes tipos de estos aparatos se encuentran los láseres y lámparas de Excímer, que fueron utilizados por primera vez en medicina por su capacidad de producir ablación de tejido frío (3). Estos contienen una mezcla de un gas inerte noble y un halógeno, que forman dímeros excitados solo en el estado activado (la palabra "excímero" se refiere a "dímero excitado"). Estos excímeros son producto de una corriente de alta energía y tienen una vida útil muy corta ya que después de su rápida disociación liberan la energía de excitación a través de los fotones ultravioleta (2).

La aplicación de estos láseres de excímeros en la medicina moderna ha demostrado tener éxito en varias ramas, dentro de las cuales se incluyen diversas especialidades como: oftalmología, cardiología, angiología, odontología, ortopedia

y, recientemente dermatología (2). Para fines médicos se ha descrito el uso de los láseres de fluoruro de xenón de 351nm, el de fluoruro de argón de 193 nm, el fluoruro de criptón de 248 nm y los láseres de cloruro de xenón de 308 nm. Este último tipo, excimer; ha ganado mucha atención recientemente como una modalidad de tratamiento con alta efectividad en ciertas patologías dermatológicas (5).

Luz ultravioleta se puede clasificar en el espectro electromagnético en subdivisiones (UVA, UVB, UVC, Luz visible e infrarrojo), y es bien conocido que la de tipo B en el espectro de 308 nm a nivel de la piel produce un efecto local inmunoregulador; que conlleva a la disminución de los linfocitos Th1 tanto a nivel epidérmico como a nivel dérmico, mediante la inducción de la apoptosis mediado por citoquinas y un efecto de regulación negativa en las vías proinflamatorias Th1 / Th17 al disminuir ciertas quimioquinas patogénicas (IL-23, IL-20, interferón-g, IL-17, IL-22) (6). Principio en el cual se basa el tratamiento de ciertas patologías de piel como: alopecia areata, vitíligo, psoriasis, dermatitis atópica, linfoma cutáneo de células T en estadio 1A, entre otras dermatosis que se encuentran en investigación su aplicabilidad (7). Dentro de las ventajas que exponen estos sistemas de lámparas y láseres de 308 nm en las recientes modalidades de tratamiento de las enfermedades de la piel antes mencionadas, son: la posibilidad de tratar selectivamente un área de piel afectada, con el menor riesgo de efectos secundarios sobre la piel sana alrededor (1). Además, permite la aplicación de esquemas novedosos con altas dosificaciones, que da como resultado una rápida curación de las lesiones con una menor dosis acumulada y, por lo tanto, la disminución de reacciones indeseadas que se podrían presentar en el uso de la fototerapia (8).

1.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Existen datos desde hace cientos de años que documentan el uso de la fototerapia en la antigüedad en el tratamiento de varias dermatosis así como en otro tipo de enfermedades. En antiguas culturas como lo eran los chinos, egipcios e hindúes; existía la creencia sobre las propiedades sanadoras de la luz solar e iban de la mano con la adoración al Sol junto con la práctica médica de esos tiempos. (1).

A inicios del siglo XIX se presentan grandes avances en el campo de la fototerapia en el tratamiento de enfermedades de la piel de etiología no infecciosa. Alrededor de 1923, William Henry Goeckerman da uso a la radiación ultravioleta B para el tratamiento de síndromes eritematodescamativos como la psoriasis. Alrededor de 1948 se habla sobre los primeros ensayos en la literatura científica sobre el uso de ciertos agentes fotosensibilizadores (ingredientes activos de Ammi majus: 8-metoxipsoraleno (8-MOP) y 5-metoxipsoraleno (5-MOP)) más luz ultravioleta con el fin de tratar enfermedades de la piel, dando inicio a la Fotoquimioterapia (2).

Alrededor de la década de 1960 se inició el uso de la radiación laser en el campo de la Dermatología por médicos como Leon Goldman. Desde entonces, muchos médicos se han dedicado a investigar la utilización de diversos tipos de láseres y lámparas para tratar distintas patologías dermatológicas (2).

En 2002, se introdujo un nuevo dispositivo en el mercado, un sistema de

lámpara de tipo no-láser en el espectro de 308nm. Este dispositivo se trata de una luz de excímero monocromática que emite radiación de tipo excimer UVB monocromática a una longitud de onda de 308 nm (9). Este novedoso sistema está compuesto por gas xenón y cloruro (XeCl) y diferente de otros sistemas como el láser, la emisión de este tipo de luz excimer; se caracteriza porque la luz emitida carece de coherencia, lo que clínicamente se traduce en asegurar una mayor área de tratamiento permitiendo la entrega de radiación a mayor fluencia sobre las lesiones en un menor tiempo. Por lo tanto, al reducir el tiempo de tratamiento, trae una mejor calidad de vida en los enfermos (2).

En Costa Rica, en 2018, se introdujo por primera vez a nivel del sistema de seguridad social en la unidad de fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, donde se cuenta con el sistema Excilite-u de 308-nm, de la compañía Deka. El cual es una lámpara Excímer de xenón-cloruro que emite una intensidad hasta 50mW/cm² sobre un área de hasta 30 cm² (10). Sistema que se utiliza con indicaciones puntuales sobre dermatosis crónicas localizadas y resistentes a la fototerapia tradicional.

Capítulo 2: definiciones

- **Láser:** Un dispositivo que emite luz mediante un proceso de amplificación óptica con base en la emisión estimulada de radiación electromagnética. Láser es un

acrónimo de amplificación de luz por emisión estimulada de radiación (3).

- **Monocromático:** consiste en un láser que emite radiación en un solo color o longitud de onda. Se considera que la luz es extremadamente pura y consiste en un rango espectral muy estrecho (1).

- **Direccionado:** Significa el haz de luz está muy paralelo lo cual le permite viajar largas distancias con muy poca o mínima dispersión (1).

- **Coherente:** Traduce que todas las ondas de luz individuales se mueven juntas de una forma muy precisa a través del tiempo y el espacio (3).

- **No Coherente:** Las ondas de luz individuales no se mueven juntas en el tiempo y espacio lo cual permite abarcar una mayor área de tratamiento (3).

- **Láser excímer:** Fuente monocromática capaz de emitir luz de tipo UVB de banda estrecha centrada alrededor de 308nm, y característicamente usa una combinación de un gas noble (argón, criptón o xenón) y un gas reactivo (flúor o cloro). Lo cual crea una pseudomolécula llamada excímero bajo las condiciones apropiadas de

estimulación eléctrica y alta presión (2).

- **Lámpara excímero:** La emisión de moléculas de excímeros también se usa como fuente de luz ultravioleta espontánea, y en este caso es una emisión de luz monocromática diferente del láser; que se distingue debido a una luz emitida no coherente (2).

- **DEM:** acrónimo para dosis de eritema mínima, es decir la menor dosis de irradiación dentro del espectro ultravioleta la cual produce un eritema perceptible en la piel 24 horas post exposición (11).

- **Fototerapia:**

La fototerapia es definida como el tratamiento de diferentes dermatosis con el uso de irradiación no ionizante dentro del rango de luz ultravioleta (5,6). Para lograr esto se han fabricado diferentes equipos médicos; algunos compuestos por lámparas fluorescentes y con un sistema de recubrimientos especiales que permiten filtrar diferentes longitudes de onda de esta luz ultravioleta. Los pacientes son expuestos a dicha radiación con estos equipos, y va desde unos pocos segundos hasta minutos dependiendo del fototipo y el tipo de dermatosis a tratar, lo cual permite conseguir un efecto terapéutico deseado según la longitud de onda que se irradie a la piel del paciente (7)

- **Luz Ultravioleta:**

La radiación del sol se puede dividir en los siguientes tipos para su estudio: radiación o luz ultravioleta (RUV), luz visible y radiación infrarroja, además se dice que la energía y la longitud de onda de la radiación solar están inversamente relacionadas como se explica en la figura 1 (8). Esta radiación solar (RUV) se define como el tipo de energía irradiada de forma electromagnética con una longitud de onda que va desde los 100 nm hasta 400 nm en el espectro de energía electromagnética (29)

- **Espectro de luz de la RUV:**

A la definición anterior la podemos subdividir en los siguientes tipos de radiación (espectro de la luz UV): Luz Ultravioleta C (UVC) que va desde los 100-280 nm, la UVB va desde 280 hasta 320 nm (en este rango tenemos un espectro de luz más específico, la radiación ultravioleta tipo B de banda estrecha (UVB-BE, 311-313 nm) y la radiación dirigida 308nm), radiación UVA que va desde 315-400 nm y a su vez se subdivide en UVA-2 (315-340 nm) y UVA-1 (340-400 nm) (9)(8)

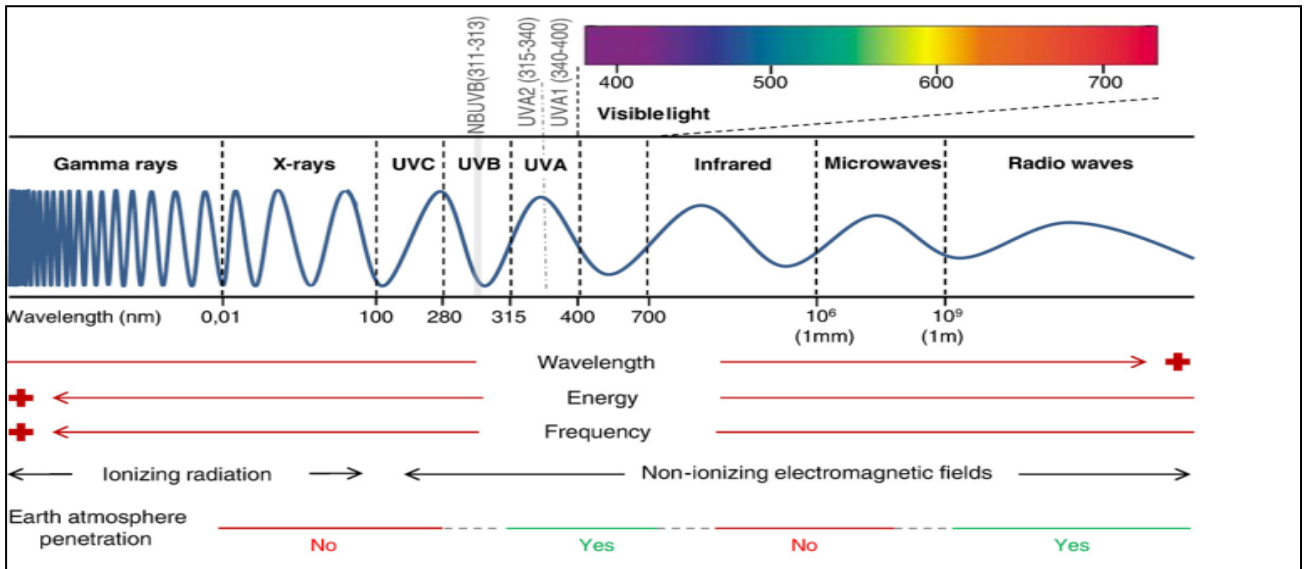


Figura 1. Espectro electromagnético. UVA A, ultravioleta A; UVB, ultravioleta B⁽⁹⁾

Capítulo 3. Radiación Ultravioleta y la piel

Radiación Ultravioleta y la piel

Diferentes ensayos han demostrado que el sol emite radiación ultravioleta en cantidades muy considerables, sin embargo solamente el 5% de esta tendrá contacto con la superficie terrestre de la siguiente forma: 96.65% UVA, 3.35% UVB

y la UVC es virtualmente indetectable. Además, se sabe que la capa de ozono (una tripleta de oxígeno) junto a el oxígeno atmosférico son los encargados de bloquear la mayoría de la radiación ultravioleta como se aprecia en la figura 1. (16).

Por otra parte, sabemos que la radiación ultravioleta de tipo A (UVA) se encuentra presente a durante el día y aproximadamente la mitad de su exposición se produce a la sombra debido a la reflexión de los rayos solares sobre superficies de los objetos como por ejemplo la superficie terrestre, el agua, la paredes, el cemento, entre otros. Además, también tenemos el paso de este tipo de luz a través de las nubes o vidrio y de aquí la importancia del uso del filtro solar aún cuando estamos dentro de la casa u oficina. Por otro lado tenemos que la radiación ultravioleta de tipo B (UVB) es máxima alrededor del mediodía y casi siempre se requiere de una exposición solar directa. (9)

Sabemos que la piel funciona como una barrera de defensa la cual es metabólicamente muy activa que impide de forma eficaz que la radiación ultravioleta alcance los tejidos más profundos, con lo cual se protege al resto de tejidos y órganos internos de los nocivos efectos de la radiación UV. Esto es posible gracias a que dicha RUV es parcialmente reflejada, dispersada o absorbida. El colágeno presente en la piel permite que ocurra la mayoría de la dispersión de la RUV y cuando esta penetra en la piel es parcialmente absorbida por una serie de moléculas biológicamente activas llamadas cromóforos.

Además, la longitud de onda de la RUV determinará la penetración dentro de la piel de la misma. Se sabe que la radiación UVA llega aproximadamente a

1000 μm (dermis profunda) y dentro de estas la longitud de onda de la UVA1 entra más profundo en la piel que la UVA2, por lo cual se pueden afectar simultáneamente los componentes epidérmicos y los dérmicos, en especial los vasos sanguíneos dérmicos. Por otro lado, se dice que la UVB es absorbida a una profundidad de 160-180 μm a nivel de la epidermis, la unión dermoepidérmica y la dermis papilar (10,16).

Los cromóforos son moléculas que muestran la capacidad biológica de absorber los rayos ultravioleta. Esto lo realizan mediante la absorción de fotones y la provocación de reacciones fotoquímicas y fotobiológicas; además, cuando realizan esta transferencia de energía, cambian los niveles de excitación de los mismos y les permite afectar otras moléculas de forma indirecta (10,12).

Se pueden mencionar diferentes cromóforos que destacan en la piel: ADN nuclear, nucleótidos, lípidos, aminoácidos, porfirinas, queratinocitos, células dendríticas, mastocitos, fibroblastos dérmicos, células endoteliales, pigmentos de tatuajes y fármacos fotosensibles, entre otros (10,12). También existen ciertas moléculas cromóforas que son altamente adaptables, como la melanina y el ADN; que poseen la capacidad de transformar la gran mayoría de los fotones en cantidades pequeñas de calor que al disiparse no causan daño a los tejidos circundantes (29).

La radiación ultravioleta tipo B tiene como objetivo principal al cromóforo llamado ADN nuclear; que al irradiar estos, produce de forma inmediata efectos como la formación de fotoproductos de ADN y el daño estructural al ADN que

conduce a la apoptosis de queratinocitos junto a otras células de la piel como fibroblastos, células endoteliales y células del sistema inmune circulantes y residentes. Sumado a esto, también se tiene la producción de otros efectos retardados como la inducción de prostaglandinas y citocinas antiinflamatorias. De esta forma, se logran la supresión inmune localizada y sistémica, la alteración en la expresión del perfil de citoquinas locales y el arresto del ciclo celular; los cuales contribuyen a la disminución de la actividad de la enfermedad e incluso su supresión, y de esta manera lograr tener un efecto terapéutico en ciertas dermatosis (29).

Mecanismo de acción de fototerapia 308nm

La generación de radiación es un proceso complejo, y del cual deriva el acrónimo LASER compuesto de los elementos más importantes: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation. (amplificación de luz por emisión estimulada de radiación) (29).

Para entender este proceso, es necesario iniciar con la emisión espontánea de fotones. La cual se ha descrito como la emisión de radiación a partir de una fuente de luz habitual, como por ejemplo una bombilla (3). Posterior a la excitación de un átomo o una molécula, se inicia la emisión de fotones en distintos momentos y en diferentes direccionalidades, lo cual se traduce en variadas longitudes de onda. Por lo tanto, se puede decir desde el punto de vista espectral, que una radiación de

este tipo es incoherente, divergente y de banda ancha (29).

Por otra parte, un medio láser está basado en moléculas idénticas o átomos que son excitados por diversos medios, como por ejemplo una radiación óptica o una descarga eléctrica (3). Estos emisores de fotones están localizados en un sustrato que se encuentra en alguno de los siguientes estados: gaseoso, líquido o sólido; y se encuentran en una determinada concentración que sumado al sustrato representan en conjunto el medio laser (9). Posterior a la excitación, las moléculas regresan a su estado basal y, por lo tanto, emiten fotones con una longitud de onda específica (λ), que se encuentra determinada por la diferencia de energía entre el estado excitado y el basal (solo una pequeña parte del rango espectral es visible para el ojo humano (400-700nm)) (29).

Se puede describir a la radiación electromagnética como una onda plana que se propaga en el espacio con una velocidad constante (c) de 299.790 km/seg.(1). Además, son bien conocidas las principales propiedades que rigen a la radiación: la longitud de onda (λ) y la frecuencia (ν), que están directamente relacionadas y esto se puede representar con la siguiente ecuación matemática (29):

$$C = \lambda \cdot \nu$$

Asimismo, se sabe que la energía de la radiación aumenta con la disminución de la longitud de onda; y que el espectro de radiación electromagnética muestra un amplio rango, con longitudes de onda que varían entre unos pocos nanómetros y miles de metros (1). Además, la radiación también se puede expresar en términos de partículas llamadas fotones, las cuales poseen una energía específica la cual se

representa con la siguiente ecuación (donde “h” representa a la constante de Planck (6.63 x 10⁻³⁴ J)):

$$E = h \cdot \nu - (h \cdot c) / \lambda$$

Para que se produzca la emisión estimulada de radiación, es necesario el estímulo de un fotón al siguiente átomo para que emita otro fotón (9). El resultado será dos fotones lo cuales van a estimular a los siguientes dos átomos, y con esto tendremos cuatro fotones, y así se repite el proceso exponencialmente. Además es importante recalcar que este proceso de amplificación de la luz no modifica la energía de los fotones, pero si aumenta su cantidad (1).

A nivel general, se dice que un medio laser consiste en hasta 10²⁰ átomos emisores de fotones, lo cual se traduce en un inmenso número de fotones estimulados (3). Entonces, para optimizar el proceso de amplificación de la luz y de esta forma promover la emisión estimulada de radiación, el medio laser es colocado en un resonador óptico el cual está compuesto por dos o más espejos (9). Así, basado en el principio de la reflexión de los fotones laser dentro del resonador, éste inicia una oscilación y logra que la cantidad de fotones siga aumentando en forma exponencial (29).

El tipo de tejido en conjunto con la longitud de onda del láser, determinan la profundidad de penetración, lo cual es de suma importancia a la hora de la aplicación clínica. Además, se sabe que los fotones con una longitud de onda única son absorbidos según el coeficiente de absorción de los respectivos cromóforos, es así como se logra una selectividad en el tratamiento con la tecnología láser (29).

La longitud de onda característica de un cierto tipo de láser está determinada por el medio en su interior (3). En el grupo de los láseres excímeros, se tiene una mezcla de gas noble y un halogenuro que, posterior a la excitación por energía eléctrica, forma los famosos "dímeros excitados" los cuales son muy inestables. Los gases nobles son moléculas cuyos átomos no se combinan con átomos del mismo tipo o de diferentes tipos, ya que el número de electrones en la capa externa los hace estables. Sin embargo, es posible modificar la estructura electrónica de un gas noble, haciendo que pierda su estabilidad y se combine con otros átomos para lograr una condición energética más estable. Esto es posible si se le suministra cierta energía a una molécula de gas noble, ocasionando que el electrón ubicado en la capa exterior se libere y quedando una configuración electrónica similar a la de un metal alcalino (9)(29).

Por lo tanto, el excímero se produce bajo la estimulación eléctrica apropiada del gas noble, y es así como los excímeros pueden unirse con otros átomos solo cuando se excitan electrónicamente (1). Entonces, cuando la energía de excitación disminuye, los excímeros emiten un fotón ultravioleta de energía extremadamente precisa, es decir que forman luz de tipo coherente monocromática en el espectro ultravioleta (UV) en longitudes de onda que van desde 193 a 351 nm (9).

Dentro de los láseres excímeros se incluyen el fluoruro de argón de 193 nm, el fluoruro de criptón de 248 nm, el fluoruro de xenón de 351 nm y el láser de Cloruro de xenón de 308 nm (XeCl); siendo este último el que se usa en el campo dermatológico para tratar ciertas patologías crónicas, gracias a su efecto inmunomodulador que ejerce a nivel de piel (9).

Capítulo 4. Usos en Dermatología

USOS EN DERMATOLOGIA

Históricamente, se ha utilizado la luz ultravioleta de banda ancha y de banda estrecha, como una de las modalidades terapéuticas para diversas dermatosis crónicas, como por ejemplo la dermatitis atópica. Esto se da gracias a que la luz ultravioleta induce la apoptosis de las células T, las cuales juegan un rol importante en enfermedades inflamatorias de la piel tanto en su origen, como en su cronicidad (6).

Se ha comprobado una alta eficacia clínica en múltiples dermatosis con el uso de la tecnología luz de excímeros XeCl, la cual emite su energía total a una longitud de onda de 308 nm (4). En varios estudios se demostró una mayor capacidad de esta luz para inducir la apoptosis de células T in vitro, además de ser más eficaz clínicamente, lo que se puede atribuir a la mayor intensidad y a su espectro de emisión de "banda superestrecha" (9).

Algunos ensayos sobre biología molecular e inmunohistoquímica, han observado y probado como la luz excimer monocromática a 308nm tiene la cualidad de penetrar en la piel y producir un efecto directo e indirecto sobre los infiltrados inflamatorios de tipo celular, conllevando a la disminución de algunas citoquinas inflamatorias como: factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, Interleucina

6, Interleucina 8, entre otras (6,14). Produciendo de esta forma; un efecto local inmunoregulator, con disminución de los linfocitos T a nivel epidérmico y dérmico (13).

En el comienzo de esta terapia se pensaba que el daño a nivel del ADN era el mecanismo de las propiedades antiproliferativas de la luz UV, gracias a la formación de fotoproductos primariamente dímeros pirimidina; sin embargo, estudios recientes han evidenciado que este tipo de fototerapia también posee efectos inmunomoduladores. Se sabe que dentro de los mecanismos que posee la radiación UVB, uno de los principales es la alteración del perfil de citoquinas al disminuir predominantemente las células T tipo Th1 y como respuesta a esto se induce a los linfocitos T y a los queratinocitos a que inicien un proceso de apoptosis, así como también se ve este fenómeno en las células de Langerhans, las cuales disminuyen en una cantidad importante. Asimismo, se sabe que la fototerapia de tipo UV-B causa una regulación en la vía TH2 al inducir la producción de la interleucina-10 (IL-10) en los queratinocitos humanos, que es una citoquina reguladora importante en esta vía molecular. Además tiene un efecto de regulación negativa en las vías proinflamatorias Th1 / Th17 al disminuir ciertas quimioquinas patogénicas (IL-23, IL-20, interferón- γ , IL-17, IL-22).(4,10).

Además, se sabe que en los seres humanos existen ciertos mecanismos biológicamente predispuestos para evitar los efectos nocivos de la radiación ultravioleta, como lo es el color de piel y el bronceado secundario a la exposición UV, así como el engrosamiento cutáneo en forma de respuesta adaptativa a la luz

UV. En ciertas dermatosis fotosensibles (como la dermatitis actínica crónica y el prurigo actínico) que son causadas o agravadas por la radiación ultravioleta y la luz visible, estas respuestas adaptativas ocurren cuando la piel reacciona anormalmente a la luz. Sin embargo, la patogénesis no está totalmente dilucidada y se atribuye a diferentes mecanismos inmunológicos. Asimismo, se ha demostrado que la fototerapia de desensibilización es una medida eficaz en el manejo de estas fotodermatosis mediadas inmunológicamente, pero se requiere de una terapia de mantenimiento para lograr mantener resultados a largo plazo (50).

Otros de los mecanismos que explican los efectos terapéuticos de la luz UVB son tres mecanismos bien conocidos tales como: daño del DNA, acumulación de receptores de membrana y formación de especies reactivas de oxígeno(7), los cuales llevan a la inducción de apoptosis de queratinocitos, células T epidérmicas y, en menor medida, células de Langerhans(6)(10). Además, aunque su mecanismo patogénico no está tan dilucidado, se sabe que en el estrato córneo se convierte el ácido *trans*-urocánico a ácido *cis*-urocánico (el segundo cromóforo más importante en la epidermis) y que su presencia a nivel de epidermis produce una respuesta inmune disminuida por parte de las células presentadoras de antígeno y un cambio de respuesta tipo Th1 a Th2 (20,28).

Es así como los efectos moleculares de la emisión de luz ultravioleta están dirigidos a la disminución de las células T activadas intraepiteliales, mediante la

inducción de la apoptosis, disminución del índice celular de proliferación y la consecuente remisión clínica (6).

En un ensayo prospectivo abierto, realizado en Italia, que incluyó doscientos setenta y nueve pacientes con enfermedades cutáneas comunes y persistentes, se analizó la eficacia de la terapia con luz excimer monocromática en diferentes dermatosis como: psoriasis, pustulosis palmoplantar, vitiligo, micosis fungoide, alopecia areata; y además se examinaron posibles nuevas indicaciones. Dentro del estudio se tomaron en cuenta 152 sujetos con psoriasis vulgar, 47 pacientes con psoriasis palmoplantar, 7 pacientes con pustulosis palmoplantar, 32 pacientes con vitiligo, 11 pacientes con prurigo nodular, 9 sujetos con micosis fungoide estadio I, 8 sujetos con alopecia areata, 5 pacientes con esclerodermia localizada, 5 sujetos con liquen escleroso genital y 3 con granuloma anular. Dentro de la metodología se utilizó la lámpara de excímer de 308 nm a una densidad de potencia de 48 mW/cm². Se aplicaron en promedio 12 sesiones (rango entre 6 y 18 sesiones), una sesión por semana, y se obtuvo un rango de 4 a 12,5 J/cm² como dosis total. La respuesta clínica se evaluó mediante puntuaciones clínicas específicas, iconografía y biopsias cutáneas. Asimismo, los sujetos fueron recibieron seguimiento y monitoreo durante 6 y 12 meses para psoriasis, 12 meses para micosis fungoide y 4 meses para el resto de dermatosis. Dentro de las observaciones se obtuvo que más del 50% de los pacientes con psoriasis en placas y dermatosis palmoplantar presentaron remisión completa; además, se observó excelente repigmentación en un tercio de

los pacientes con vitiligo, remisión completa en todos los sujetos afectados por micosis fungoide, recrecimiento del cabello en tres pacientes con alopecia areata, una mejoría general del prurigo nodularis, una remisión parcial en sujetos con esclerodermia localizada y una remisión completa en la mayoría de los pacientes con liquen escleroso genital y granuloma anular. (47)

Con base en el estudio mencionado, se puede afirmar que el uso de la luz excimer monocromática es una terapia válida para el tratamiento de psoriasis, vitiligo y micosis fungoide; asimismo, se deja la propuesta que este tipo de fototerapia produce una respuesta terapéutica en granuloma anular, esclerodermia localizada, prurigo nodular y liquen escleroso genital; sin embargo, se requieren estudios de mayor envergadura para confirmar dichos hallazgos. (47,48)

PSORIASIS

En algunos estudios de pacientes con psoriasis, se ha documentado, que la terapia con luz excímer (308nm) disminuye la proliferación de queratinocitos a través de la regulación de P53 y Bcl-2, lo cual induce la apoptosis de estos de manera significativa, que se traduce clínicamente en el aclaramiento de las lesiones psoriasicas, y en una remisión clínica importante (14)(15).

La psoriasis se puede considerar como un trastorno hiperproliferativo de los queratinocitos mediado por células T (14). Una posible explicación para este fenómeno es que las proteínas asociadas con la prevención de la apoptosis (Bcl-2, Bcl-xL) se sobreexpresan en los queratinocitos dentro de las placas psoriasicas, ocasionando un aumento en el grosor de la epidermis. Se sabe que Bcl-2 desempeña un papel clave en la homeostasis celular. Este es un proto-oncogen, el cual es regulado negativamente por p53 (una proteína supresora de tumores). En un estudio se encontró un nivel reducido de la expresión de Bcl-2 en la epidermis de pacientes con psoriasis después del tratamiento con luz Excímer en comparación con la piel no tratada. Además, se sabe que la pérdida de expresión de Bcl-2 en epitelios complejos se correlaciona con la diferenciación y la pérdida de proliferación (6)(38).

Por otra parte, se sabe que la psoriasis de la piel cabelluda implica un reto terapéutico para el dermatólogo, ya que el cabello per se ocasiona un impedimento físico a los tratamientos. En un estudio retrospectivo se evaluó la seguridad, efectividad, y dosis eficaz de la terapia con luz excímer de 308 nm en el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo. Dentro del cual se incluyeron veinte pacientes con esta dermatosis y en esa topografía; y se obtuvo que once pacientes respondieron al tratamiento que constaba de 10 sesiones y los efectos adversos reportados incluyeron eritema, irritación y descamación. Por lo cual con base en ese estudio se dice que la terapia con lámpara de excímer de 308 nm parece ser una modalidad segura y eficaz, que además requiere un tiempo corto de tratamiento,

por lo cual esta terapia podría considerarse como un tratamiento alternativo o adyuvante para pacientes con psoriasis a nivel de la piel cabelluda. (3,11)

En otro estudio, se comparó la eficacia y seguridad de la terapia con lámpara de excimer frente al tratamiento tópico de una combinación de calcipotriol (0,005%) y propionato de clobetasol (0,05%) en pacientes con psoriasis palmoplantar. En el cual se obtuvo una reducción significativa en el PPASI para ambos tratamientos y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambas terapias. Los efectos adversos reportados fueron hiperpigmentación y eritema y se catalogaron como leves y se vieron con mayor frecuencia en el lado de la terapia con excimer; sin embargo, se reporta que fueron bien tolerados y se concluye que tanto la terapia con lámpara de excímer así como la combinación de calcipotriol-clobetasol son igualmente eficaces en el tratamiento en esta variante de psoriasis. (5)

Un estudio prospectivo que también evaluó la eficacia y efectos adversos de la terapia con lámpara de excimer, incluyó diecisiete sujetos con psoriasis pustulosa palmoplantar, siete pacientes con psoriasis en placas, cuatro con psoriasis ungueal, ocho con dermatitis atópica a nivel de las manos, diez sujetos con dermatitis crónica no atópica de las manos y ocho con alopecia areata. Se observó que dicha fototerapia fue más eficaz para sujetos con psoriasis pustulosa palmoplantar (con una mejora del 79% de sus lesiones, después de una media de 5,3 tratamientos). La psoriasis en placa fue significativamente menos sensible al tratamiento y la psoriasis ungueal no demostró ningún beneficio del tratamiento. Por

otra parte, en sujetos con dermatitis atópica crónica en manos se observó mejoría del 54% de áreas afectadas en comparación con el 46% en pacientes con dermatitis crónica no atópica de las manos. Asimismo, se observaron cuatro sujetos con recrecimiento completo del cabello (de los ocho pacientes con alopecia) después de una media de 5,1 tratamientos. Dentro de los efectos secundarios reportados se incluyeron: eritema intenso y raramente ampollas, los cuales fueron bien tolerados. Con base en lo anterior, se plantea que este tratamiento parece ser eficaz y seguro para pacientes con psoriasis pustulosa palmoplantar y en menor medida para pacientes con: psoriasis en placa, alopecia areata, dermatitis crónica atópica y no atópica de las manos. (48)

ALOPECIA AREATA

La alopecia areata, es una dermatosis que afecta al cabello; considerada como un trastorno mediado por células T y de origen autoinmune, caracterizado por una caída del cabello que no deja cicatrices. Según diferentes estudios sobre terapia con lámpara de excímer de 308 nm; se ha visto que esta fototerapia es capaz de inducir la apoptosis de células T in vitro, por lo cual se sugiere que este tratamiento es una alternativa eficaz para el tratamiento de esta patología. (7, 15,19)

En un estudio se examinó la eficacia de la lámpara excimer de 308 nm para el tratamiento de la alopecia areata, en el cuál se incluyeron a tres pacientes con

lesiones únicas de alopecia areata resistentes al tratamiento convencional. Las lesiones se expusieron a este tipo de fototerapia en intervalos de dos semanas. Se observó que en los tres pacientes el cabello volvió a crecer después de 10 sesiones de tratamiento. En este estudio se demostró que la exposición a la radiación con lámpara excimer de 308 nm induce de forma efectiva el recrecimiento del cabello en las zonas de alopecia areata solitarias. Además, se reportó que no hubo efectos adversos significativos, solamente un poco de eritema leve. (19)

En otro estudio, se utilizó la combinación de lámpara de excimer de 308nm asociado a Khellin para evaluar la eficacia y seguridad en el tratamiento de alopecia areata refractaria en un paciente de 5 años. El Khellin es un fotosensibilizante de furanocromona cuya estructura química es similar a los psoralenos y ha demostrado previamente su eficacia en el vitiligo en asociación con la fototerapia ultravioleta A. El tratamiento consistió en la aplicación tópica de khellin 45 minutos antes de la irradiación con lámpara de excimer dos veces por semana durante 3 meses. Se obtuvo un recrecimiento completo del cabello sin recurrencia de la AA hasta por 1 año después. Aunque este resultado es prometedor, deben realizarse más estudios de este tipo y de mayor envergadura para proponer la combinación khellin-excimer como una nueva alternativa de tratamiento para los casos resistentes de AA en niños. (15)

Por otra parte, es bien conocido la eficacia de minoxidil para el tratamiento de AA. Por lo cual, un estudio prospectivo, simple ciego y de autocontrol, evaluó seguridad y eficacia en la combinación de tratamiento con lámpara de excimer y

minoxidil tópico en solución al 2% en el tratamiento de AA. Se incluyeron 38 pacientes y se utilizó una lesión de alopecia seleccionada y se dividió en un lado control (tratado con Minoxidil) y el otro lado tratado con la combinación. Se utilizó como criterio de valoración principal la discrepancia del crecimiento del cabello en cada lado. Como resultados se obtuvo que 94,2% de los pacientes lograron una respuesta clínica y 44,1% pacientes lograron un crecimiento de cabello > 50% en el lado tratado con la combinación después de 12 semanas de tratamiento. Además se vió que la cantidad en el número de cabellos y el diámetro de los mismos en el lado tratado, habían aumentado en comparación con el lado de control con diferencias estadísticamente significativas. Como efectos adversos se reportó hiperpigmentación y eritema en el lado tratado de todos los pacientes, pero se consideraron como muy tolerables. Con base en este estudio, se puede decir que la combinación en el tratamiento de lámpara excimer de 308 nm con minoxidil puede considerarse como un tratamiento eficaz y seguro para casos de alopecia areata.

(18)

En un metaanálisis, se investigó la eficacia del láser y lámpara de excímero para el tratamiento de alopecia areata. Se identificaron cuatro ensayos controlados que probaron la eficacia del láser excímero de 308 nm en esta dermatosis; sin embargo, no se encontraron ensayos controlados para la lámpara. Por lo cual se sugiere que esta terapia se puede considerar como una modalidad de tratamiento para la alopecia areata; sin embargo, se requieren más estudios de mayor envergadura que incluyan tanto el láser como la lámpara excimer de 308 nm (4)(19).

VITILIGO

El vitiligo es una dermatosis descrita como un trastorno pigmentario adquirido, en el cual es muy característico que existan áreas de piel despigmentadas debido a la pérdida de melanocitos epidérmicos por diferentes mecanismos, aunque su etiología no es clara en su totalidad (disminución autoinmunitaria, disminución de la supervivencia y defectos primarios de los melanocitos). Además, se ha visto que el vitiligo tiene considerables impactos psicológicos y emocionales, principalmente cuando existe mayor afectación a nivel facial. El vitiligo no es simplemente una enfermedad cosmética y es importante reconocer las presentaciones comunes y poco comunes y aquellas con enfermedad activa, así como sus implicaciones para el manejo clínico; para poder dar un tratamiento oportuno. Los tratamientos existentes incluyen inmunosupresores tópicos y sistémicos, fototerapia y técnicas quirúrgicas, que en conjunto pueden servir para detener la progresión de la enfermedad, estabilizar las lesiones despigmentadas y estimular la repigmentación. El tratamiento principal y convencional consiste en fototerapia y corticosteroides tópicos; sin embargo, el uso prolongado de estos últimos son una preocupación por los efectos adversos que podrían ocasionar dichos fármacos. Recientemente, múltiples estudios han documentado los beneficios de la fototerapia excímer ya sea utilizando el láser o la lámpara excímer de 308 nm para el tratamiento del vitiligo. (2,6,21)

La fototerapia es un pilar en el tratamiento del vitiligo y se sabe que tiene tasas de eficacia variables. La luz ultravioleta de banda estrecha de tipo B (NB-UVB) y la UVA se han utilizado durante décadas; sin embargo, recientemente se desarrolló la luz excimer monocromática para su uso en dermatología y se adaptó para el tratamiento de pacientes con vitiligo. La longitud de onda de 308 nm se administra en una forma dirigida por el láser excímer de cloruro de xenón y también está disponible en una forma incoherente llamada lámpara excímer. La radiación administrada tanto por láser como por lámpara, ha demostrado tener un nivel de eficacia mayor a la NB-UVB para el tratamiento del vitiligo y se sabe que induce más cambios a nivel celular que las modalidades convencionales de fototerapia UVB.(2,14)

La terapia excimer es eficaz en todo tipo de piel tanto en adultos y niños con vitiligo; ya sea monoterapia o en combinación con otros regímenes de tratamiento (corticosteroides tópicos, inhibidores de la calcineurina y análogos de la vitamina D). Generalmente los pacientes suelen alcanzar una repigmentación mayor al 75% con este tipo de luz. Además, se ha descrito en múltiples ensayos que esta modalidad de fototerapia tiene un perfil de efectos secundarios limitado. Asimismo, Los efectos a largo plazo aún no se han determinado; sin embargo, según los datos disponibles sobre la fototerapia UVB, así como las propiedades de los dispositivos de luz monocromática excimer, es probable que solo exista un aumento mínimo en el riesgo de malignidad. (14)

En un estudio, se evaluó la efectividad la lámpara excimer de 308 nm en monoterapia versus la combinación de la lámpara y terapia con esteroides tópicos para tratar el vitíligo facial. Se tomaron en cuenta pacientes con vitíligo facial simétrico no segmentario. Se observó que el 87,5% de las lesiones que habían sido tratadas con el régimen combinado y el 50% de las lesiones del brazo de monoterapia mostraron repigmentación de buena a excelente. No se informaron efectos adversos graves en este reporte y se concluye que una combinación de terapia con lámpara de excímero y crema tópica de mometasona una vez al día, es eficaz y podría acelerar los resultados del tratamiento sin reacciones adversas graves, por lo cual este puede ser un régimen alternativo para tratar el vitíligo facial. (21).

En un metaanálisis se revisó seis grandes estudios (411 pacientes, 764 lesiones) y se evaluó el porcentaje de repigmentación en pacientes de vitíligo, comparando entre lámparas excimer con láser excimer o fototerapia NB-UVB. Como resultados no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las lámparas excimer y el láser excimer a nivel de repigmentación. Asimismo, ningún estudio encontró diferencias significativas entre las lámparas excimer y NB-UVB. Los efectos adversos reportados fueron leves y se incluyen: prurito, xerosis y sensación de ardor. Por lo tanto, se concluyó que las lámparas excimer, el láser excimer y NB-UVB son terapias seguras y eficaces en cuanto a la repigmentación de las lesiones de vitíligo. Además, aspectos importantes a la hora de elegir un tratamiento son: la seguridad, la eficacia y el costo. (6)(9)

En recientes ensayos se ha propuesto que el láser de CO2 fraccionado es eficaz y bien tolerado en pacientes con vitíligo refractario. En un estudio prospectivo, aleatorizado con 21 pacientes portadores de múltiples lesiones de vitíligo localizadas, no segmentarias y refractarias, se evaluó la combinación de tacrolimus tópico más lámpara excimer de 308 nm versus esta misma combinación terapéutica más la adición de láser CO2 fraccionado. Se obtuvo que no hubo una mejoría en la repigmentación estadísticamente significativa en el lado del láser; en comparación con el lado control (terapia tacrolimus+excimer sin láser CO2) y asimismo, la terapia triple combinada no fue superior a la terapia dual. Además, se reporta que los tratamientos fueron bien tolerados con mínimos efectos adversos leves localizados (8).

Otro estudio evaluó la eficacia de la lámpara excimer de 308 nm como monoterapia versus la terapia de excimer combinada con tacrolimus ungüento al 0,1% o clobetasol crema al 0,05% en pacientes con vitíligo localizado. Se incluyeron 82 pacientes en este ensayo retrospectivo y se obtuvo que la tasa promedio de curación después de 24 sesiones fue significativamente mayor en el grupo Excimer + Tacrolimus (69%) comparado con el grupo de excimer en monoterapia (42,5%) y el grupo de excimer + Clobetasol (44%). Por lo tanto; se puede afirmar que la terapia con lámpara excímer de 308 nm es eficaz y que la adición de tacrolimus tópico o propionato de clobetasol-17 tópico, podría aumentar la respuesta al tratamiento, siendo la combinación con tacrolimus superior a la combinación con clobetasol. (12)

En otro estudio se evaluó la efectividad de la punción con electrocauterio como tratamiento para el vitiligo no segmentario estable y, además, se valoró si esa efectividad podría mejorarse al combinarlo con la lámpara excimer de 308 nm. Como resultado se obtuvo que no hubo diferencia significativa en el porcentaje de repigmentación entre el grupo de punción de electrocauterio y el grupo de lámpara excimer. Además, el porcentaje de repigmentación fue significativamente mayor en el grupo de combinación que en el grupo de solo punción. Asimismo, Las lesiones de vitiligo en las regiones de la cara y el cuello mostraron el porcentaje de repigmentación más alto entre todas las regiones anatómicas, mientras que las lesiones en las manos y los pies mostraron la peor respuesta al tratamiento. Por lo cual; se concluyó que la monoterapia con punción con electrocauterio es eficaz en el tratamiento del vitiligo y su eficacia mejora cuando se combina con la lámpara excimer de 308 nm, siendo este enfoque de terapia combinada segura para tratar el vitiligo y aumenta la adherencia del paciente al tratamiento (13).

EZCEMA

En Pacientes con dermatitis atópica se ha observado hiperinnervación epidérmica, que se cree que subyace al fuerte prurito. Asimismo, se ha informado

que la regulación de la hiperinnervación epidérmica es dada por la expresión epidérmica de moléculas guía axonales. En un estudio se observó que la lámpara excimer tiene efectos antihiperinnervadores en ratones de piel seca no pruriginosos, sin modificación de la expresión epidérmica de las moléculas de guía axonales (10).

Por lo anterior, ese ese mismo estudio se investigó sobre los efectos antipruriginosos de la terapia con lámpara excimer y su probable mecanismo de acción. Se encontró que un día después una sola irradiación con este tipo de fototerapia, en ratones modelo con dermatitis atópica, logró inhibir de forma significativa el prurito y su comportamiento relacionado. Además, se observó que al irradiar con la luz eximer a fibras nerviosas formadas por neuronas del ganglio de la raíz dorsal, llevó a cambios degenerativos manifestado por: formación de ampollas y disminución en la expresión de las fibras nerviosas del mononucleótido de nicotinamida adenilil transferasa 2. Además, se analizó si al agregar un filtro de corte a la lámpara excimer, se disminuiría la producción del dímero pirimidina de ciclobutano (un marcador de daño del ADN), mediante la disminución de las longitudes de onda citotóxicas y con esto disminuir la hiperinnervación alterada. Se encontró que la irradiación con dicho filtro sí disminuyó la producción del dímero pirimidina de ciclobutano en los queratinocitos, además de tener un efecto antihiperinnervador, lo que se traduce en que los efectos antipruriginosos de la fototerapia con lámpara excimer se deben a la inducción de la degeneración del nervio epidérmico y la reducción en el daño del ADN. (10)

Capítulo 5. Precauciones y efectos adversos

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos y complicaciones que se describen en la literatura se deben a la fototoxicidad directa que puede ser causada por el tratamiento y se va a presentar con diferentes signos, dentro de los cuales tenemos: sensación de picazón, ardor, eritema, xerosis, descamación, prurito, hiperpigmentación, formación de ampollas, irritación, erosiones, costras, entre otros. Se reporta en la mayoría de los estudios al eritema como la complicación mas frecuente (Se reporta como muy tolerable) y los demás efectos adversos se reportan con una frecuencia muy baja y se menciona que no hay efectos adversos severos por lo cual se considera un tratamiento seguro y tolerable (6).

El eritema se ha descrito junto a la hiperpigmentación, como los efectos adversos mas frecuentes; siendo el eritema de intensidad variable y está estrictamente relacionado a la dosificación del tratamiento. El eritema puede presentarse en piel sana si no se ha protegido de una forma adecuada. Después de unos días la piel puede presentar xerosis y leve descamación (6,25).

También se han descrito la formación de ampollas, las cuales se pueden presentar cuando el protocolo no se ha seguido adecuadamente por quemaduras de segundo grado con DEM múltiples en áreas de piel sana o lesionada. En ambos

casos, la piel se recupera sin dejar cicatrices, pero si puede haber hiperpigmentación que puede durar varios meses (40).

En el caso de pacientes que desarrollan hiperpigmentación; como los que presentan psoriasis, se dice que las zonas tratadas pueden presentar una hiperpigmentación residual que dura varios meses y resuelve al cabo del mediano plazo junto a medidas de fotoprotección. En el caso de pacientes con vitíligo, la hiperpigmentación perilesional es muy común, al igual que con otro tipo de fototerapia. (27)

Asimismo, esta descrito que la mayoría de pacientes presentarán prurito posterior al tratamiento, principalmente en áreas como: plantas de los pies, palmas de las manos y extremidades inferiores. Esto es a causa de la xerosis causada en la piel irradiada con la luz, por lo cual se recomienda utilizar cremas hidratantes y antihistamínicos vía oral en los casos que se amerite (6).

Por otra parte, se ha descrito el lupus eritematoso discoide como una complicación rara, principalmente en pacientes ANA positivos. Por lo cual es de suma importancia una historia clínica exhaustiva para poder descartar tendencias a patologías fotoexacerbadas (28).

Los efectos adversos a largo plazo aún no han sido determinados debido a lo reciente de este tipo de fototerapia; sin embargo, según los datos disponibles sobre la fototerapia con luz ultravioleta B (UVB), así como las propiedades de los dispositivos de luz excimer monocromáticos, se dice que es probable que solo exista

un aumento mínimo en el riesgo de malignidad (14).

PRECAUCIONES DE LOS SISTEMAS EXCIMER DE LUZ MONOCROMÁTICA

Los fabricantes recomiendan que solo deberán usarse para las patologías especificadas por ellos y bajo los parámetros recomendados por el mismo para cada condición dermatológica para la cual fue aprobado. Además, no deberá usarse el equipo para aplicaciones de carácter invasivo incluyendo las quirúrgicas (40).

También se recomienda como norma general que todas las personas en el área de trabajo, incluyendo el sujeto bajo tratamiento, deben llevar gafas protectoras (Densidad óptica de $OD \geq 2$ a 308nm) y si el paciente no puede ponerse las gafas de seguridad, deberá utilizar protectores opacos para los ojos para evitar que estos se quemen debido a la exposición de los rayos UV. Además, se recomienda que nunca deberá mirar directamente el interior de la pieza de mano, ni siquiera si lleva

gafas protectoras puestas (6).

Por otra parte, solo deberá permitirse la entrada a la sala de tratamiento únicamente al personal con la debida capacitación en cuanto al uso y seguridad del equipo y se deberá asegurar la desinfección de la pieza de mano antes de usarla con cada paciente. Asimismo, se sabe que los equipos de comunicación portátiles y móviles de Radiofrecuencia pueden interferir con algunos sistemas de láser y lamparas excimer, por lo cual no deberán usarse cerca de otros equipos (25).

El tratamiento debe interrumpirse de inmediato en caso de pérdida de líquido de la pieza de mano. En este caso se deberá poner en contacto inmediato con el servicio de asistencia técnica que provee cada fabricante. Y por último; para evitar el riesgo de descargas eléctricas, el equipo deberá ser conectado únicamente a una red de alimentación eléctrica debidamente puesta a tierra (40).

CONTRAINDICACIONES

La terapia con lámpara de excímer está contraindicada en pacientes con uno o varios de los siguientes criterios: intolerancia a la luz, historia previa o actual de melanoma, historia previa o actual de carcinoma espinocelular invasivo, historia

previa o actual de carcinoma basocelular múltiple, patologías vasculares en las extremidades inferiores si el área a tratar es en estas zonas (por ejemplo: piernas), historial de patologías vasculares severas (25,40).

Así como también se deberá prestar especial atención cuando se traten pacientes que se encuentren en terapias paralelas con agentes fotosensibilizantes como: IECAS, AINES, amiodarona, fenotiazinas, ciprofloxacino, ácido nalidixico, sulfonamidas, tetraciclinas, nifedipina, tiazidas, alquitrán de carbón, psoralenos derivados de plantas, griseofulvina, sustancias halogenadas, algunas tinciones y suplementos alimentarios que se crea pueden tener efecto fotosensibilizante (6).

Capítulo 6: Resumen y puntos clave

En resumen, con base en múltiples estudios se puede inferir que la efectividad de la luz excimer monocromática para las dermatosis inflamatorias mencionadas (vitiligo, alopecia areata, psoriasis, micosis fungoide estadio IA, eczema) es comprobada y además con un perfil de efectos adversos muy seguro. Se sabe que el mecanismo de acción por el cual trabaja este tipo de fototerapia es la disminución significativa en las células T y alteraciones en las moléculas relacionadas con la apoptosis después de la terapia con excímeros monocromáticos. Además, se acompaña de un índice de proliferación disminuido lo

cual se traduce en una mejoría clínica importante y en algunos casos llegando a remisión completa. (6)

Con este tipo de terapia se puede entregar la radiación ultravioleta en el espectro de 308nm de forma dirigida y se puede aplicar en todo el cuerpo, con irradiaciones cutáneas en uno o solo algunos parches individuales, lo que permite proteger con precisión la piel sana circundante y de esta forma cumplir con la definición de ser una fototerapia dirigida exclusivamente a la lesión que se desea tratar. (27)

Las indicaciones clínicas y las razones para elegir la luz monocromática excimer en el tratamiento de los dermatosis para las cuales se ha indicado su uso son prácticamente idénticas a las indicadas para la terapia PUVA o la luz UVB de banda estrecha, sin embargo se recomienda considerarlo especialmente en pacientes con respuesta subóptima al tratamiento con: esteroides tópicos, análogos de vitamina D tópicos, inhibidores de calcineurina tópicos, esteroides intralesionales u otras formas de fototerapia por al menos 2 meses. (27)

Asimismo; considerando el rango de irradiación que abarca la luz monocromática excimer, se sugiere que sea utilizada en dermatosis con superficie corporal afectada menor al 10%. Además, debido a la ausencia de sustancias fotosensibilizantes y la toxicidad inducida por fármacos, las personas que trabajan al aire libre, las pacientes embarazadas y aquellos que padecen insuficiencia hepática o renal también pueden ser tratados. De la misma manera, el reducido

tiempo requerido para la aplicación del tratamiento, así como la menor duración de los ciclos y una irradiación selectiva de piel a tratar respetando piel sana, representan importantes beneficios para los pacientes en el momento de elegir cual tipo de fototerapia utilizar, en términos de seguridad y eficacia. (27)

Conclusiones

La terapia con luz excimer ofrece múltiples beneficios en comparación con las fototerapias tradicionales; por ejemplo, no es necesario administrar psoralenos via oral (terapia PUVA) con lo cuál tenemos una terapia más segura y menos fototóxica para el paciente. Además, menor frecuencia de aplicación (que varía entre cada 7-15 días la siguiente sesión), lo cual ofrece una importante mejora en la calidad de vida del paciente y una mejor adherencia. (27)

La mayoría de los estudios que prueban la eficacia del uso de la fototerapia excimer se centran principalmente en vitiligo, psoriasis y alopecia areata; y otros cuantos en micosis fungoide estadio IA y dermatitis atópica. Además, existen algunos ensayos que sugieren que el uso de la luz excimer de 308 nm puede ser eficaz en la terapia de granuloma anular, esclerodermia localizada, prurigo nodular y liquen escleroso genital. Sin embargo, se requieren más estudios que observen tanto el láser excimer de 308 nm como la lámpara. (3, 4, 16, 48)

Todas las formas de fototerapia dirigida son útiles, seguros y eficaces en el vitiligo, presentando mejores respuestas en pacientes con vitiligo de afectación localizada, en lesiones resistentes y en niños. (6, 17, 20).

Se encontró que tanto el láser excimer de 308 nm como la lámpara excimer, ambos tratan eficazmente la psoriasis localizada y es útil en psoriasis palmoplantar y de piel cabelluda, ya sea en monoterapia o en combinación con medicamentos, incluso en formas resistentes. (5, 20, 49)

La terapia con luz excimer de 308 nm es eficaz para tratar alopecia areata en lesiones únicas o múltiples, mostrando un perfil de seguridad aceptable con efectos secundarios muy leves como eritema y xerosis. (18).

Con base en la literatura disponible, se puede inferir que la terapia con luz excimer monocromática ofrece un perfil de efectos adversos poco frecuentes que son muy leves y tolerables: eritema, ardor, xerosis, prurito, hiperpigmentación, descamación y muy raramente ampollas. (18, 40)

Anexos:

- Se anexan los protocolos que se utilizan a nivel de la seguridad social de Costa Rica en la unidad de fotobiología del Hospital Calderón Guardia

PROTOSCOLOS DE MANEJO E INDICACIONES POR PATOLOGÍA DE LA UNIDAD DE FOTOBIOLOGÍA DEL HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA

PSORIASIS

Hay tres protocolos para Psoriasis:

- **Primer protocolo:**

- 1) Determinación de la DEM.
- 2) Los tratamientos se administran a partir de **1 0 2 DEM**
- 3) Aumento de la dosis en cada periodo de sesiones: **3-10 segundos**
- 4) Los periodos de sesiones serán de **2-3** veces por semana.
- 5) Se recomienda un numero de **15-20** tratamientos en un periodo máximo de 12 semanas.
- 6) La dosis máxima es 20 DEM en la última sesión de tratamiento (la #20).

- **Segundo protocolo:** (más agresivo, tener precaución!)

- 1) Determinación de la DEM
- 2) Los tratamientos se administraran a partir de:
 - a. **4 DEM** en lesiones que se encuentren en áreas foto-resistentes

como codos, rodillas y dorso de las manos.

- b. **2.5 DEM** para lesiones en áreas como extremidades inferiores, glúteos, abdomen, área del esternón, parte frontal de las extremidades superiores y cuero cabelludo (con cabello afeitado)
 - c. **2 DEM** para lesiones en miembros inferiores en pacientes con problemas vasculares
 - d. **3 DEM** para lesiones en la espalda y parte trasera de los miembros superiores
- 3) Aumento de la dosis en cada sesión: **5-12** segundos. (Si la reacción anterior fue fuerte, se aumentará la dosis solo de 5-8 segundos; si la reacción anterior fue leve se aumentará la dosis en 9-12 segundos)
- 4) Frecuencia de las sesiones: **Una vez cada 1-2 semanas**. (Se deberá esperar a realizar un nuevo tratamiento solo cuando el eritema haya desaparecido. Si el eritema aún persiste, debe posponerse la sesión).

- **Tercer protocolo:** para psoriasis a nivel palmoplantar, codos y rodillas únicamente.

- 1) 1ra sesión: 80 segundos
- 2) 2da sesión: 70-90 segundos. Según la tolerancia del paciente al

tratamiento, es posible mantener el mismo tiempo de emisión utilizado en la 1ra sesión, o aumentar-disminuir en 10 segundos)

- 3) 3ra sesión: lo mismo que la sesión 2
- 4) 4ta sesión: lo mismo que la sesión 2
- 5) Continuar hasta 10 sesiones como máximo
- 6) Frecuencia del tratamiento: uno cada 3 días o uno a la semana (según tolerancia del paciente).

Indicaciones en Psoriasis:

- Respuesta subóptima al tratamiento con esteroides tópicos, análogos de vitamina D tópicos, inhibidores de calcineurina tópicos, esteroides intralesionales u otras formas de fototerapia por al menos 2 meses.
- Superficie corporal afectada menor al 10% (sin compromiso genital, labios o párpados).
- Contraindicación para el uso de terapias de primera línea.
- Psoriasis del cuero cabelludo con mala respuesta a tratamiento tópico.
- Psoriasis palmoplantar con mala respuesta a tratamiento tópico.

DERMATITIS ATÓPICA/ POR CONTACTO ALERGICA

- Se usa el mismo primer protocolo de Psoriasis con una reducción en 10% de las dosis:

- 1) Determinación de la DEM.
- 2) Los tratamientos se administran a partir de **1 0 2 DEM**
- 3) Aumento de la dosis en cada periodo de sesiones: **3-10 segundos**
- 4) Los periodos de sesiones serán de **2-3** veces por semana.
- 5) Se recomienda un numero de **15-20** tratamientos en un periodo máximo de 12 semanas.
- 6) La dosis máxima es 20 DEM en la última sesión de tratamiento (la #20).

Indicaciones en Eccema:

- Respuesta subóptima al tratamiento con esteroides tópicos, inhibidores de calcineurina tópicos, esteroides intralesionales u otras formas de fototerapia por al menos 2 meses.

- Superficie corporal afectada menor al 10% (sin compromiso genital, labios o párpados).
- Dermatitis por contacto alérgica de manos y/o pies con componente hiperqueratósico.
- Eccema numular
- Compromiso flexural.
- Eccema dishidrótico.

VITILIGO

Hay dos protocolos:

- **Primer protocolo:**

- 1) Determinación de la DEM
- 2) Definición de las diferentes dosis utilizadas en este protocolo:
 - a. Dosis A= 70% de DEM
 - b. Dosis B= dosis A + 40%
 - c. Dosis C= dosis B + 30%
 - d. Dosis D= Dosis C + 20%
- 3) 1ra y 2da sesión: Dosis A

- 4) 3ra y 4ta sesión: Dosis B
- 5) 5ta-8va sesión: Dosis C
- 6) A partir de la 8va sesión: Dosis D
- 7) Frecuencia de sesiones: 2 veces por semana en días no consecutivos.

- **Segundo protocolo**

- 1) Determinación de la DEM
 - 2) 1ra sesión: 5 segundos
 - 3) Sigüientes sesiones: incrementar 2 segundos por sesión
 - 4) Frecuencia de tratamientos: 2 veces por semana.
- Cuando se alcance el 75% de repigmentación se disminuirá la frecuencia de las sesiones a 1 vez por semana.
 - La dosis deberá ser constante cuando exista un eritema asintomático mínimo en las lesiones.
 - Si este es el caso, se esperará a que desaparezca el eritema asintomático mínimo antes de realizar la siguiente sesión. En el momento de reanudar el tratamiento, no se aumentará la dosis de acuerdo con el protocolo anterior, sino que se seleccionará la misma dosis de la última sesión de tratamiento.

- Cuando el eritema asintomático mínimo ya no se produce en la lesión después del tratamiento, se puede continuar siguiendo el protocolo anterior.
- En los casos donde se desarrolla un eritema sintomático (p ej., ardor, dolor) o formación de ampollas, debe omitirse el tratamiento (una o dos veces) y, cuando se reanude el tratamiento, la última dosis debe reducirse en un 20%.

Indicaciones en Vitiligo:

- Respuesta subóptima al tratamiento con esteroides tópicos, inhibidores de calcineurina tópicos, esteroides intralesionales u otras formas de fototerapia por al menos 2 meses.
- Superficie corporal afectada menor al 10% (sin compromiso genital, labios o párpados).

ALOPECIA AREATA

Hay dos protocolos:

- **Primer protocolo:**

- 1) Primera sesión: Seleccionar la emisión del tiempo entre 6-12 segundos según el fototipo
 - a. 6 segundos para fototipos claros
 - b. 12 segundos para fototipos altos

- 2) Sigüientes sesiones: aumentar 2 segundos en cada sesión hasta obtener eritema asintomático mínimo.
 - a. En los casos donde se produce un eritema asintomático mínimo, se debe omitir el tratamiento (una o dos veces), y se puede utilizar crema humectante o esteroide tópico posterior al tratamiento
 - b. Cuando se reanude el tratamiento, el tiempo de emisión se debe mantener constante y la frecuencia de las sesiones se debe reducir (una vez por semana)

- 3) Frecuencia inicial de las sesiones: 2 veces por semana

- **Segundo protocolo:**

- 1) 1ra sesión: 40 segundos

- 2) 2da sesión: 30-50 segundos. (según la tolerancia del paciente al tratamiento se podrá mantener el mismo tiempo de emisión utilizado en la 1ra sesión, o aumentar-disminuir en 10 segundos)
- 3) 3ra sesión: lo mismo que en la segunda sesión
- 4) 4ta sesión: lo mismo que en la segunda sesión.
- 5) Continuar hasta 5 sesiones como máximo
- 6) Frecuencia del tratamiento: una cada 3 días o una a la semana, según la tolerancia del paciente.

Indicaciones en Alopecia Areata:

- Compromiso en parches de cuero cabelludo (no alopecia universalis, no alopecia totalis o en parche de extremidades).
- Respuesta subóptima al tratamiento con esteroides tópicos, esteroides intralesionales u otras formas de fototerapia por al menos 2 meses.

MICOSIS FUNGOIDE

- **Protocolo para micosis fungoide estadio en placas 1A**

- 1) Determinación de la DEM
- 2) 1ra sesión: 2-3 veces la DEM
- 3) Sesiones subsecuentes: aumentar de 3-10 segundos
- 4) Frecuencia de sesiones: semanalmente
- 5) Continuar hasta remisión clínica o 10 sesiones máximo

Indicaciones en Linfoma Cutáneo de células T tipo Micosis fungoide:

- Respuesta subóptima al tratamiento con esteroides tópicos, retinoides tópicos, esteroides intralesionales u otras formas de fototerapia por al menos 2 meses.
- Superficie corporal afectada menor al 10% (sin compromiso genital, labios o párpados).
- Micosis fungoide en parche o placa (no estadio tumoral)
- Enfermedad cutánea exclusiva (no compromiso ganglionar, hematológico o visceral).
- Debe contar con biopsia confirmatoria

Bibliografía

1. Grzybowski A, Sak J, Pawlikowski J. A brief report on the history of phototherapy. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):532–7.
2. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE; Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):17-29.
3. Rattanakaemakorn P, Phusuphitchayanan P, Pakornphadungsit K, Thadanipon K, Suchonwanit P. Efficacy and safety of 308-nm excimer lamp in the treatment of scalp psoriasis: a retrospective study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(3):172-177.
4. Gupta AK, Carviel JL. Meta-analysis of 308-nm excimer laser therapy for alopecia areata [published online ahead of print, 2019 Nov 12]. *J Dermatolog Treat*. 2019;1-4.

5. Thakur A, Bishnoi A, Dogra S, Narang T. Comparison of effectiveness and safety of excimer lamp vs topical calcipotriol-clobetasol propionate combination in the treatment of palmoplantar psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34(4):249-256.
6. Lopes C, Trevisani VF, Melnik T. Efficacy and Safety of 308-nm Monochromatic Excimer Lamp Versus Other Phototherapy Devices for Vitiligo: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(1):23-32.
7. Al Hamzawi NK. Evaluation of the Efficacy and Safety of 308-nm Monochromatic Excimer Lamp in the Treatment of Resistant Alopecia Areata. *Int J Trichology*. 2019;11(5):199-206.
8. Wen X, Hamblin MR, Xian Y, Li Y. A preliminary study of fractional CO₂ laser added to topical tacrolimus combined with 308 nm excimer lamp for refractory vitiligo. *Dermatol Ther*. 2019;32(1):e12747.
9. Le Duff F, Fontas E, Giacchero D, et al. 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol*. 2010;163(1):188-192.
10. Kamo A, Tominaga M, Kamata Y, et al. The excimer lamp induces cutaneous nerve degeneration and reduces scratching in a dry-skin mouse model. *J Invest Dermatol*. 2014;134(12):2977-2984.

11. Ohtsuki A, Hasegawa T, Komiyama E, Takagi A, Kawasaki J, Ikeda S. 308-nm Excimer Lamp for the Treatment of Alopecia Areata: Clinical Trial on 16 Cases. *Indian J Dermatol*. 2013;58(4):326.
12. Bapur Erduran F, Adışen E. Comparison of the efficacy of 308-nm excimer lamp monotherapy with topical tacrolimus or clobetasol 17-propionate combination therapies in localized vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016;32(5-6):247-253.
13. Yang L, Wong PM, Yang L, Katayama I, Wu H, Zhang H. Electrocautery Needling and the 308-nm Excimer Lamp: A Synergistic Combination for the Treatment of Stable Non-segmental Vitiligo [published online ahead of print, 2020 May 21]. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10.1007/s13555-020-00395-7.
14. Park KK, Liao W, Murase JE. A review of monochromatic excimer light in vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):468-478.
15. Fenniche S, Hammami H, Zaouak A. Association of khellin and 308-nm excimer lamp in the treatment of severe alopecia areata in a child. *J Cosmet Laser Ther*. 2018;20(3):156-158.
16. Kemény L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(11):1205-1214.
17. Shi Q, Li K, Fu J, et al. Comparison of the 308-nm excimer laser with the 308-nm excimer lamp in the treatment of vitiligo--a randomized bilateral comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(1):27-33.

18. Li A, Meng X, Xing X, Tan H, Liu J, Li C. Efficacy and Influence Factors of 308-nm Excimer Lamp with Minoxidil in the Treatment of Alopecia Areata [published online ahead of print, 2020 Jan 9]. *Lasers Surg Med.* 2020;10.1002/lsm.23210.
19. Ohtsuki A, Hasegawa T, Ikeda S. Treatment of alopecia areata with 308-nm excimer lamp. *J Dermatol.* 2010;37(12):1032-1035.
20. Mysore V, Shashikumar BM. Targeted phototherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(1):1-6.
21. Juntongjin P, Toncharoenphong N. Effectiveness of a combined 308-nm excimer lamp and topical mid-potent steroid treatment for facial vitiligo: a preliminary, randomized double-blinded controlled study [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Lasers Med Sci.* 2020;10.1007/s10103-020-03048-5.
22. Roelandts R. The history of phototherapy: Something new under the sun? *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(6):926–30.
23. Hönigsmann H. History of phototherapy in dermatology. *Photochem Photobiol Sci.* 2012;12(1):16–21.
24. Brazzini B, Mavilia J, Hercogova J. EXCIMER LIGHT : PEARLS FROM AROUND THE WORLD B . BRAZZINI , L . MAVILIA , J . HERCOGOVA * , T . M . LOTTI Department of Dermoscience , University of Florence , Italy * Dept . of Dermatology , Charles University.

Int J Immunopathol Pharmacol. 2002;23:20–3.

25. Nisticò SP, Saraceno R, Schipani C, Costanzo A, Chimenti S. 308 nm monochromatic excimer light in the treatment of psoriasis. *J Plast Dermatology*. 2008;4(3):263–6.
26. Bianchi B, Campolmi P, Mavilia L, Danesi A, Rossi R, Cappugi P. Monochronic excimer light (308 nm): An immunohistochemical study of cutaneous T cells and apoptosis-related molecules in psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2003;17(4):408–13.
27. Mavilia L. 308 nm monochromatic excimer light in dermatology: personal experience and review of the literature. *G Ital di dermatologia e Venereol*. 2008;143(5):329–37.
28. Photobiology AS for. *Photobiology News : New Treatment for Vitiligo*. *Am Soc Photobiol*. 2003;66044.
29. Goldsmith, Katz, Gilchrest, Paller, Leffell, Wolff. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 2014. 2841-2890 p.
30. Galimberti G, Ferrario D, Galimberti D, Galimberti RL, Giusti C, Rodríguez Chiapetta F. Excimer excilite. Avance en la utilización de luz monocromática de 308 nm. en *Dermatología*. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2006;34(3):99–108.
31. Cisneros J, Camacho F. Láser y fuentes de luz pulsada intensa en dermatología y dermocosmética. 2002. 1-117 p.

32. Matos TR, Sheth V. The symbiosis of phototherapy. Clin Dermatol [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Jan 13];34(5):538–47.
33. Vangipuram R, Feldman SR. Ultraviolet phototherapy for cutaneous diseases: A concise review. Oral Dis. 2016;22(4):253–9.
34. Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. J Dermatol Sci. 2000;23(SUPPL. 1):1–5.
35. Ronconi L, Galli M. EXCILITE- μ : 308nm MONOCHROMATIC EXCIMER LIGHT . A CRITICAL REVIEW . 2008;1–9.
36. P.Complmi, L. Mavilia, T.M Lotti, R.Rossi, B.Brazzini, J.Hercogova PC. 308Nm Monochromatic Excimer Light for the Treatment of Palmoplantar Psoriasis. Int J Immunopathol Pharmacol. 2002;15(1):11–3.
37. Pérez F, Aguilera J, Aguilera P et al. Determinación de la dosis eritemática mínima y reacciones anómalas a radiación ultravioleta A según fototipo. British J Dermatology. 2005;105(152):1360–98.
38. Nisticò SP, Saraceno R, Stefanescu S, Chimenti S. A 308-nm monochromatic excimer light in the treatment of palmoplantar psoriasis. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2006;20(5):523–6.

39. Rogalski C, Grunewald S, Schetschorke M, Bodendorf MO, Kauer F, Simon JC, et al. Treatment of plaque-type psoriasis with the 308nm excimer laser in combination with dithranol or calcipotriol. *Int J Hyperth*. 2012;28(2):184–90.
40. Cappugi P, Mavilia L, Mavilia C, Brazzini B, Rossi R, Hercogova J, et al. 308 nm MONOCHROMATIC EXCIMER LIGHT IN PSORIASIS : CLINICAL EVALUATION AND STUDY OF CYTOKINE LEVELS IN THE SKIN Dept . of Dermatology , Charles University , Prague , Czech Republic Department of Dermatological Sciences , University of Siena , Siena , Italy. 2002;19:14–9.
41. Han L, Somani AK, Huang Q, Fang X, Jin Y, Xiang LH, et al. Evaluation of 308-nm monochromatic excimer light in the treatment of psoriasis vulgaris and palmoplantar psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24(5):231–6.
42. Pena S, Hill D, Feldman SR. *Ultraviolet B Phototherapy. Therapy for Severe Psoriasis*. Elsevier; 2016. 17-25 p.
43. Bulat V, Situm M, Dediol I, Ljubicić I, Bradić L. The mechanisms of action of phototherapy in the treatment of the most common dermatoses. *Coll Antropol*. 2011;35 Suppl 2:147–51.
44. Baron ED, Suggs AK. Introduction to photobiology. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):255–66.
45. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;195(3):298–308.

46. Valejo Coelho MM, Apetato M. The dark side of the light: Phototherapy adverse effects. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):556–62.
47. Nisticò SP, Saraceno R, Schipani C, Costanzo A, Chimenti S. Different applications of monochromatic excimer light in skin diseases. *Photomed Laser Surg.* 2009 Aug;27(4):647-54.
48. Aubin F, Vigan M, Puzenat E, Blanc D, Drobacheff C, Deprez P, Humbert P, Laurent R. Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses. *Br J Dermatol.* 2005 Jan;152(1):99-103.
49. Mudigonda T, Dabade TS, West CE, Feldman SR. Therapeutic modalities for localized psoriasis: 308-nm UVB excimer laser versus nontargeted phototherapy. *Cutis.* 2012 Sep;90(3):149-54. .
50. Morales N, Zapata F, Zuluaga MA, Mendoza N, Uribe MP, Jiménez SB. Fotodermatosis y terapia de desensibilización. *Rev CES Med* 2012; 26(1): 29-41

