

ALQUITRANES EN DERMATOLOGIA

García Rodríguez, Lucy

RESUMEN

Los alquitranes, productos derivados de la destilación seca o destructiva de sustancias orgánicas, han venido siendo utilizados en dermatología desde hace más de 2.000 años¹. Se les atribuyen propiedades fotosensibilizantes, anti-inflamatorias, antipruriginosas, antibacterianas y queratoplásticas². En este trabajo se revisarán sus orígenes, efectos biológicos, terapéuticos, posible mecanismo de acción, efectos colaterales, carcinogenicidad y sus indicaciones.

(Palabras clave: Alquitranes, alquitrán de hulla).

INTRODUCCION

Desde la antigüedad, el alquitrán y sus derivados obtenidos de diferentes fuentes, se han empleado empíricamente en el tratamiento de diversas dermatosis¹. El interés y utilización se incrementaron a partir de 1886, cuando Unna utilizó por primera vez el Ictiol, derivado de las pizarras bituminosas del Tiro² y luego, en 1925 cuando Goeckerman, un dermatólogo de la Clínica Mayo, empleó con éxito el alquitrán de hulla en el tratamiento de la psoriasis³. Esta utilización profusa, que se extendió hasta la aparición de los corticosteroides y otras modalidades terapéuticas cosméticamente más aceptables, no se ha acompañado de estudios farmacológicos, biológicos, químicos y fisiológicos de la sustancia, que proporcionen una información adecuada y completa acerca de su composición, rata de absorción, rata de excreción, niveles sanguíneos y mecanismos de acción, entre otros⁴. Sin embargo, existen esfuerzos de algunos autores que procuran aclarar tales interrogantes y comprender las indicaciones y limitaciones de la terapia con alquitranes. Esto es lo que tratará de transmitir la siguiente revisión.

TIPOS DE ALQUITRAN

Definición

La palabra alquitrán se deriva etimológicamente del árabe *al-kitrán* que significa destilar².

Lucy García Rodríguez. M.D. Dermatóloga
Hospital San Vicente de Paul, Palmira
Dirección: Calle 31 No. 32-23
Consultorio 8B
Teléfono 34193, Palmira

Los alquitranes son productos líquidos o semisólidos de color negro o café, derivados de la hulla, petróleo, compuestos bituminosos y otros materiales orgánicos. Son producidos por la destilación seca o destructiva de materias orgánicas, a altas temperaturas y en ausencia de oxígeno, obteniéndose pirólisis con la subsecuente generación de algunas nuevas moléculas complejas⁵.

Alquitrán de hulla

La hulla es un carbono natural utilizado como combustible. Existen dos variedades cristalizadas de carbono (diamante y grafito) y diversas variedades amorfas naturales y artificiales. Entre las naturales están la antracita, la hulla, el lignito y la turba, originados todos ellos por la putrefacción de grandes depósitos vegetales en ausencia de aire. De su destilación se obtienen numerosos productos de importancia industrial: amoníaco, coque, alquitrán, etc. Los principales países productores de hulla son: China, Estados Unidos e Inglaterra (Fig. 1)².

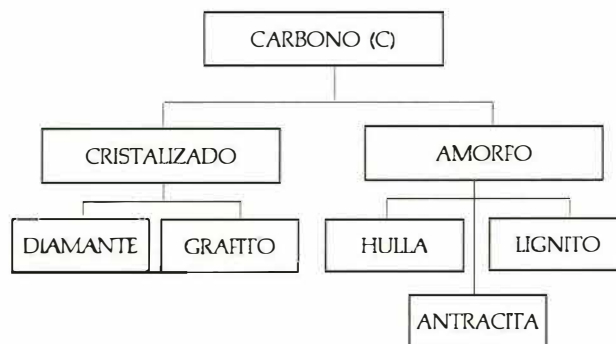


Fig. No. 1. Diferentes tipos de carbono

La principal fuente de obtención de alquitrán de hulla son los llamados hornos de coque. La hulla es sometida a un proceso de destilación destructiva, obteniéndose coque (utilizado en la manufactura del acero) y una serie de gases que son condensados originando un producto negro, viscoso, conocido como alquitrán de hulla crudo (Fig. 2). El alquitrán así formado contiene 48% de hidrocarburos, 42% de carbón y 10% de agua⁶; es una mezcla de más o menos 10.000 componentes de los cuales sólo 400 han sido caracterizados⁷. Puede someterse a destilaciones sucesivas originando las llamadas fracciones del alquitrán de hulla (Fig. 3).

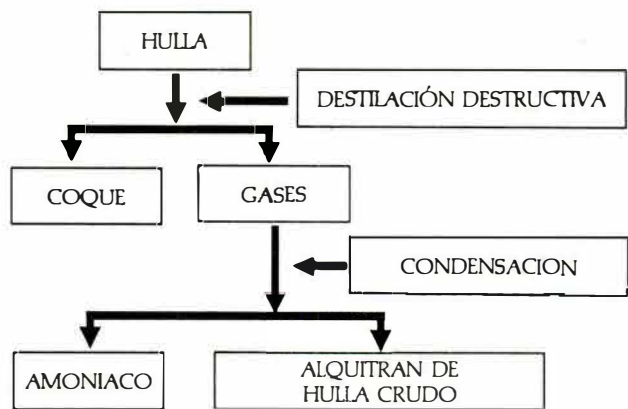


Fig. No. 2 - Obtención del Alquitran de Hulla (Noguera, J.H. 1986)⁶

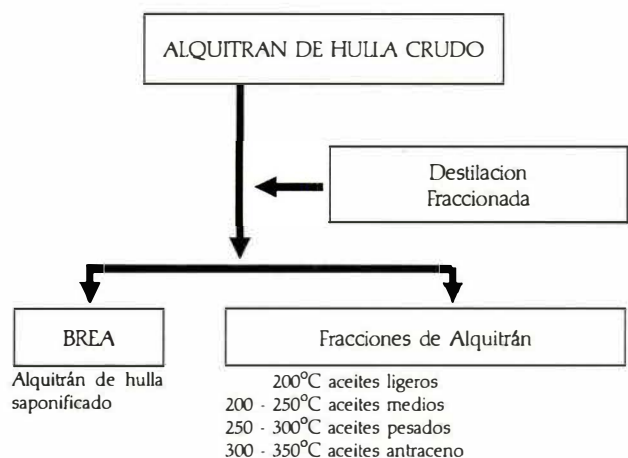


Fig. No 3. Destilaciones fraccionadas del alquitrán de hulla (Lin A. N. 1985)⁶

El 50% de la hulla destilada lo constituye la brea de hulla y de ésta, mediante técnicas de extracción alcohólica, se obtiene el alquitrán de hulla saponificado que corresponde a una solución de brea de hulla en tintura de quilaya al 20%².

Alquitranes de la madera

Se obtienen de la destilación de diversas maderas, especialmente del pino (*Pinus palustris*, *Pinus linné*) junípero (cade), haya y abedul⁶. Estos tipos de alquitranes contienen ácidos acético y fenilcarbónico y carecen de ciertas bases, características del alquitrán de hulla, como son las bases piridínicas, quinolínicas y quinaldínicas. Poseen propiedades sensibilizantes pero no fotosensibilizantes y se consideran farmacológicamente menos eficaces que el alquitrán de hulla⁵. Son utilizados con frecuencia en Europa. El más empleado, en España y Gran Bretaña, es el de enebro o cade, destilado de un árbol cupresáceo pequeño llamado *Juniperus oxicedrus*.²

Alquitranes bituminosos

Se logran de la destilación de formaciones rocosas bituminosas que contienen fósiles de peces. El más conocido es el ictiol,

un líquido viscoso de color negruzco, soluble en agua, que se incorpora con facilidad a toda clase de vehículos grasos; resulta de tratar el producto bruto de la destilación seca de ciertas rocas bituminosas ricas en peces fósiles, con ácido sulfúrico y neutralizando con amoníaco, por lo que el ictiol tiene un contenido de azufre de más o menos 10%⁸.

Variabilidad farmacológica del alquitrán

La variabilidad farmacológica del alquitrán fue demostrada en 1948 por Dowing y Bauer⁹ y confirmada en estudios posteriores^{10,11}. Esta variabilidad ha dificultado el estudio farmacológico e interpretación comparativa de los diferentes trabajos clínicos, haciéndose necesaria la normalización y la separación de sus componentes para determinar el o las fracciones responsables de sus acciones, de la apariencia cosmética inaceptable y del potencial oncogénico del alquitrán⁴. Estos conceptos se empiezan a vislumbrar desde 1963 cuando Thorne¹² encuentra que una mezcla de ácidos y bases del alquitrán es más efectiva en el tratamiento de la psoriasis que el alquitrán de hulla crudo.

Según Wrench y Britten en 1975¹³, la actividad antipsoriásica se encuentra en los fenoles o ácidos altamente volátiles de las fracciones de la creosota y el aceite antraceno del alquitrán. Finalmente Sarkany y Gaylarde¹⁶, encuentran que parte de la actividad supresiva del alquitrán está presente en una fracción ácida soluble con mínimas propiedades irritantes.

Esta variedad está dada especialmente por el tipo de alquitrán utilizado y la temperatura de producción⁴. Aquellos obtenidos a temperaturas entre 900oC y 1200oC como ocurre en los hornos de coque se denominan alquitranes de alta temperatura y los logrados entre 400°C y 700°C, como en la manufactura de combustible, se conocen como alquitranes de baja temperatura; ellos difieren en color, consistencia, olor y contenido de fenol, naftaleno y antraceno⁶ (Tabla I). Este último, presente en mayores cantidades en alquitranes de alta temperatura, es considerado carcinogénico⁶.

Chapman y Finn¹⁴, consideran que los alquitranes de alta y baja temperatura tienen acciones terapéuticas equivalentes en pacientes con psoriasis crónica.

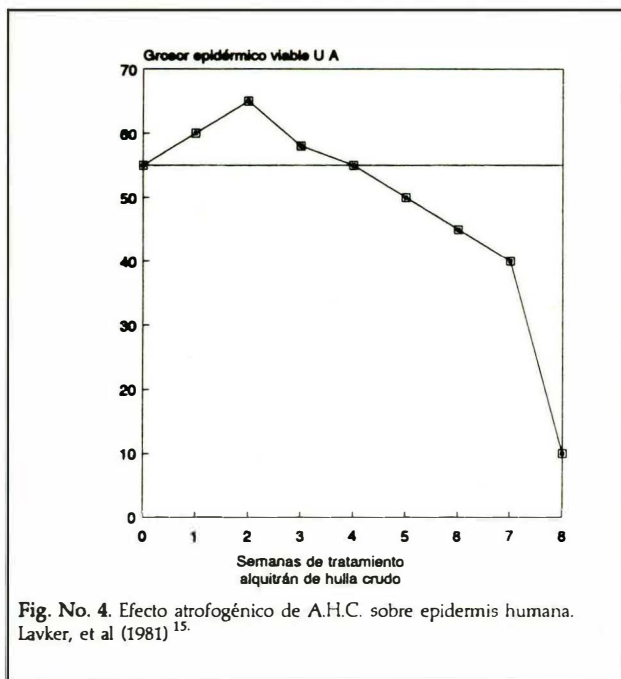
Tabla I.
CARACTERISTICAS DE LOS ALQUITRANES A BAJA Y ALTA TEMPERATURAS

	BAJA TEMPERATURA	ALTA TEMPERATURA
Temperatura	450 - 700 °C	900 - 1000 °C
Color	Café	Negro
Consistencia	Delgada	Gruesa
Olor	Fenólico	Naftaleno
Fenoles	Alto	Bajo
Naftaleno	Bajo	Alto
Antraceno	Bajo	Alto

Lin, H.A. 1985⁶

EFFECTOS BIOLÓGICOS SOBRE LA PIEL

El efecto epidérmico ocasionado por el uso del alquitrán y sus derivados, ha estado sujeto a controversia. Estudios histopatológicos^{1,13} de la piel, luego del empleo de altas concentraciones de alquitrán (mayores al 10%) en períodos cortos de aplicación (inferiores a tres semanas), demostraron hiperplasia de la epidermis viable y engrosamiento de la capa córnea, considerado paradójico con la respuesta clínica. Sin embargo Lavker et al¹⁵, utilizando alquitrán de hulla al 5%, en humanos, por un período de 40 días, demostraron una reducción de 34% en el grosor epidérmico viable, a las ocho semanas de aplicación. Fue precedido por una hiperplasia transitoria durante las dos primeras semanas, que podría explicarse por un mecanismo de irritación primaria (Fig. 4). Además obtuvieron engrosamiento de la capa córnea, probablemente por retención¹⁶. Otros hallazgos histológicos incluyen hiperqueratosis prominente en el ducto sebáceo, atrofia de la glándula sebácea y dilatación del orificio folicular por una masa córnea, especialmente con altas concentraciones de alquitrán¹⁷.



Al nivel molecular, Foreman et al (1979)¹, reportaron un incremento en la actividad de la glucosa-6-fosfato dehidrogenasa como marcador de la actividad celular acelerada. Otros autores^{10,18,19} demostraron supresión de la síntesis del DNA en piel del ratón lampiño y en micosis. Esta supresión se incrementa con irradiación de luz ultravioleta¹⁸.

Mecanismo de acción

El alquitrán de hulla tiene un efecto directo sobre la incorporación de la timidina en la síntesis de DNA⁴. Lo anterior ha sido demostrado en células de ascitis del carcinoma de Ehrlich y en células de melanoma humano. Este efecto es potenciado si una fuente de luz ultravioleta irradia la suspensión celular. Por lo tanto, la acción terapéutica del alquitrán de hulla estaría dada por un efecto citotóxico directo y un efecto fototóxico⁷.

La naturaleza fotodinámica del alquitrán de hulla y sus derivados fue reconocida desde 1913 y empleada terapéuticamente desde 1925, de una manera empírica²⁰.

Kaidbey y Kligman²¹ lograron prevenir completamente la reacción fototóxica del alquitrán de hulla con LUV-A produciendo oclusión arterial durante la irradiación, sugiriendo que la reacción es oxígeno dependiente.

El antraceno, sustancia fotosensibilizante del alquitrán, se localiza en los lisosomas cuando es incubado in vitro con macrófagos. La LUV-A incrementa la permeabilidad lisosomal, con liberación de enzimas líticas y subsecuente muerte celular⁴. Este tipo de injuria requiere oxígeno y por ello se dedujo que el alquitrán generaba reacciones sólo oxígeno dependientes⁴. Sin embargo, los resultados obtenidos por Joshi y Pathak⁷, indican que el alquitrán de hulla crudo y sus componentes fotoactivos (antraceno, fenantreno, benzo-antraceno, criseno, benzo-a-pireno) producen reacciones de fotosensibilidad tipos I y II. La reacción tipo I u oxígeno independiente, causa la conjugación covalente entre el ingrediente fotoactivo del alquitrán de hulla crudo con el DNA. En la reacción tipo II u oxígeno dependiente (fotodinámica), los ingredientes fotoactivos del alquitrán transfieren la energía absorbida al oxígeno molecular, y forman oxígenos reactivos y radicales superóxidos los cuales son responsables del daño biológico.

La mayoría de los autores coinciden en afirmar que el efecto sinérgico terapéutico entre el alquitrán de hulla y la luz ultravioleta, es válido principalmente con LUV-B^{22,23}. La reacción de fotosensibilidad se da con LUV-A; entonces, la fotosensibilización *per se* no parece constituir el principal mecanismo de acción en el régimen de Goeckerman²⁴.

INDICACIONES

Los alquitranes se han utilizado en diversas dermatosis: psoriasis, eczemas crónicos y/o liquenificados, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, neurodermatitis, eczematides y eritrodermia².

Psoriasis:

Se emplea solo o con LUV en cuyo caso recibe el nombre de régimen de Goeckerman; éste consta de tres componentes principales³: el alquitrán de hulla o sus derivados aplicados a la piel por 24 horas; la remoción de éste con aceite o agua jabonosa; y la exposición a LUV especialmente LUV-B. La LUV-A aunque útil, es considerada menos efectiva por la mayoría de los autores²², conlleva más riesgos y se obtienen períodos de remisión más cortos que con LUV-B. Este tratamiento ha sido sometido a numerosas modificaciones en cuanto al tipo^{9,25,26} y tiempo de aplicación del alquitrán; dosis de LUV empleada; terapia con el paciente hospitalizado o ambulatorio en los llamados centros de cuidado diario^{22,27}. Sus componentes han comenzado a ser analizados en virtud de su eficacia. Estudios comparativos y no comparativos muestran que la LUV-B en dosis eritemogénicas, sólo es tan eficaz en el tratamiento de la psoriasis, como asociada al alquitrán de hulla^{27,28}. Stern et al³⁰ en un estudio comparativo bilateral no encuentra diferencia clínicamente significativa en el tratamiento de la psoriasis con LUV-B más alquitrán de hulla y LUV-B más petrolato.

Le Vine et al en 1979³ obtienen resultados semejantes. En contra posición, Lowe et al⁴ y Menter et al²², comparan LUV-B en dosis suberitemogénicas, con alquitrán de hulla y con petrolato, y encuentran que el alquitrán es claramente superior al petrolato. Se postula que dosis muy altas de LUV-B anulan el efecto aditivo del alquitrán de hulla en la terapia y que este actúa como un ahorrador de LUV⁴. El asunto es aún motivo de investigación porque solo recientemente se viene midiendo la cantidad de radiación ultravioleta empleada, y existen diferencias marcadas entre los datos de diferentes autores²². El poder aditivo de la luz ultravioleta al alquitrán de hulla se cuestionó desde 1949, cuando Frank²⁰ no obtuvo eritema postirradiación con lámparas de carbón o de mercurio, si el alquitrán no era previamente lavado.

Además, el alquitrán por sí mismo es efectivo en el tratamiento de la psoriasis⁴. Desafortunadamente los primeros esfuerzos para medir la efectividad de los componentes tropiezan con dificultades de orden clínico y estadístico.

Dermatitis seborreica:

Algunos autores evaluaron el alquitrán, utilizando un champú como vehículo, en pacientes con dermatitis seborreica y obtuvieron una mejoría rápida en más del 90% de los pacientes tratados³². Lowe et al⁹ aplicaron champús con alquitrán de hulla, en ratones y encontraron supresión de la síntesis de DNA con todos los productos evaluados. Un champú fue lavado a los 10 minutos, imitando el uso clínico y no se encontró alteración significativa de su acción supresora.

Dermatitis atópica:

Los alquitranes se utilizan por su capacidad reductora y antipruriginosa. Se prefieren cuando deben cubrirse grandes áreas del cuerpo y la absorción y/o costos de un esteroide son un problema potencial³³. Se ha empleado alquitrán de hulla en concentraciones del 1% al 3%; el *liquor carbonis detergens* en concentraciones del 5% al 20%; el ictiol continúa siendo muy utilizado especialmente en Europa, para pacientes con compromiso extenso y finalmente se acude al régimen de Goeckerman en enfermos muy severos que no responden a otras terapias³³. Una indicación muy interesante la constituye la "deshabitación" en aquellos pacientes que padecen dermatitis crónicas y reciben corticoides tópicos por largos períodos de tiempo. Aunado con la antralina se reduce el efecto irritante sin comprometer la acción antipsoriásica³⁴.

EFFECTOS COLATERALES

La utilización del alquitrán y sus derivados no está libre de efectos colaterales entre los cuales el más común es la foliculitis^{2,4,6}, caracterizada clínicamente por la presencia de pústulas, formadas al parecer por taponamiento del *ostium* folicular. También pueden originar dermatitis de contacto tanto irritativa como alérgica²⁴. La fotosensibilidad es más frecuente en individuos pelirrojos, pecosos y de ojos claros; puede verse acentuada por la administración de fármacos fotosensibilizantes como las sulfonamidas y fenotiacinas^{2,4}. Aparecen calambres que podrían explicarse por difusión del oxígeno reactivo en el sistema biológico, capaz de generar impulsos transmitidos sobre diferentes fibras nerviosas⁷. Los tratamientos intensos pueden generar una eritrodermia o una reacción

pusulosa diseminada como un efecto isomórfico⁴. Más recientemente, se han descrito una serie de hallazgos cutáneos conocidos como la "piel del alquitrán". Estos cambios incluyen: atrofia, pigmentación, telangiectasias, prurito y descamación. Además pueden desarrollarse queratoacantomas, cuernos cutáneos y pequeñas pápulas queratóticas; tales cambios ocurren especialmente en individuos con exposición prolongada al alquitrán o sus derivados. A los anteriores, se suman todos los efectos conocidos de la radiación ultravioleta.

Carcinogénesis y mutagénesis

El alquitrán de hulla crudo es una mezcla compleja, rica en hidrocarburos aromáticos policíclicos (benzopireno, benzantraceno y dibenzantraceno) reconocidos agentes carcinogénicos y mutagénicos, según la prueba de Ames³⁵. Son capaces de generar formas activas de oxígeno implicadas en carcinogénesis⁷. Desde la observación original de Percival Pott en 1775, de cáncer escrotal en limpiadores de chimeneas expuestos crónicamente a productos de combustión del alquitrán, numerosos reportes se han publicado sugiriendo la relación causa-efecto entre el alquitrán o sus derivados y neoplasmas malignos^{6,34}.

Según Bickers³⁵, Henry reportó entre 1925 y 1943, 3.700 cánceres cutáneos en operarios de una fábrica y al menos 2.200 se debían a derivados del alquitrán de hulla. Estudios realizados en animales han mostrado el desarrollo de carcinoma en porcentajes del 45% al 100%, con exposiciones al alquitrán de hulla crudo^{6,35}. Rook et al³⁶ y Hodgson³⁷ publican cada uno un caso de cáncer de piel en humanos por exposición prolongada al alquitrán de hulla tópico, de 34 y 7 años respectivamente.

Stern et al³⁸ reportan una mayor incidencia de cáncer de piel en pacientes con psoriasis severa y tratamientos prolongados, comparados con pacientes control y exposiciones menores. Contrarios a estas observaciones, tenemos grandes estudios retrospectivos, como el publicado por Pittelkow en 1981³⁹, realizado en la Clínica Mayo, con su seguimiento por 25 años de 280 pacientes hospitalizados y tratados con alquitrán de hulla y radiación ultravioleta y el de Maughan en 1981⁴⁰ con 305 pacientes y un seguimiento por 25 años. Estos autores no consiguen encontrar una incidencia de cáncer de piel en pacientes tratados con alquitrán y LUV, mayor que la de la población general comparada. Resultados similares obtuvo Grupper en Francia⁴¹ (Tabla II).

AUTOR	PACIENTES	SEGUIMIENTO (AÑOS)	CÁNCER PIEL	CBC/ ESCAMOSO	SITIO
Maughan 1980	305	25	13	8/1	Expuesto
Pittelkow 1981	208	25	33	22/7	Expuesto
Grupper 1980	1000	10	3	3/0	-
Grupper 1980	1393	2.1	2	2/0	-

(Lin, H.A. 1985)⁶

En resumen, la carcinogenicidad del alquitrán de hulla para la piel de animales en experimentación y de obreros expuestos crónicamente a grandes cantidades del material es incuestionable; pero el riesgo para desarrollar cáncer por el uso terapéutico permanece sin aclarar³⁵.

Wheeler et al⁴² reportaron una sustancia mutagénica no identificada en la orina de pacientes tratados con alquitrán de hulla y LUV; Storer demostró la absorción percutánea de hidrocarburos poliaromáticos derivados del alquitrán de hulla crudo en voluntarios sanos⁴³.

Estas observaciones sugieren un riesgo sistémico frente a estos carcinógenos. En trabajadores con exposición prolongada al alquitrán de hulla se han encontrado cánceres viscerales; pero no existen reportes sugestivos de incremento de neoplasmas internos en pacientes manejados terapéuticamente con alquitrán³⁵.

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos se convierten en epóxidos (forma activa) por la enzima aryl-hidrocarbón-hidroxilasa⁴³. Según hallazgos de Chapman et al⁴⁴ esta enzima se encuentra disminuida en pacientes psoriásicos, lo que podría explicar la baja incidencia de cáncer en tales enfermos.

El empleo del alquitrán ofrece algunas ventajas si se le compara con otras modalidades terapéuticas: posee menos toxicidad sistémica que el metrotexate, la hidroxiúrea, la ciclosporina, los retinoides aromáticos, etc. No causa atrofia del colágeno, formación de estrías, púrpura ni taquifilaxia, como sucede con los corticosteroides tópicos. A pesar de la complejidad de sus componentes y de la inducción de enzimas microsomas, no posee interrelación importante con otras drogas aparte de la fotosensibilización, ni interfiere con los exámenes de laboratorio⁴.

Según muchos autores^{1,4,7}, la terapia con alquitrán mantiene un lugar útil y honorable en el armamentario dermatológico, aún en la era de la biología molecular, cuando la terapia es selectivamente enfocada sobre bases moleculares.

SUMMARY

The tars, products derived from the destructive distillation of organic matter, have been used in dermatology since back 2.000 years¹. The recognized dermatologic effects are photosensitizing, anti-inflammatory, antipruritic, antibacterial and keratoplastic².

This article reviews the natural sources of tar, the biologic and therapeutic effects, mechanism of action, carcinogenicity, side effects and indications of tar.

(Key Words: Tars, coaltar.)

BIBLIOGRAFIA

- Foreman M I, Picton W, Lukowiecki G A, Clark C. The effect of topical crude coal tar treatment on unstimulated hairless hamster skin. *Br J Dermatol* 1979; 100:707-715.
- Noguera J H, Orpinell J B. Alquitrantes (I) conceptos generales e indicaciones. *Piel*. 1986; 1:83-85.
- Perry H O, Soderstrom CW, Schulze RW. The Goeckerman treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1968; 98:178-182.
- Comaish J S. The effect of tar and ultraviolet on the Skin. *J Invest Dermatol* 1987; 88:615-645.
- Wilkinson D S, Ebling F J. *Textbook of Dermatology*. Third edition Oxford. Blackwell Scientific Publications. 1979. pp. 2305-2306.
- Lin A N, Moses K. Tar revisited. *Int J Dermatol* 1985; 24:216-218.
- Joshi P C, Pathak M A. The role of active oxygen (10_2 and O_2) induced by crude coal tar and its ingredients used in photochemotherapy of skin diseases. *J Invest Dermatol* 1984; 82:67-83.
- Obermayer M E, Becker S W. A study of crude coal tar and allied substances. *Arch Dermatol Syphilol*. 1935; 31:796-810.
- Dowing J G, Bauer C W. Low and high temperature coal tars in the treatment of eczema and psoriasis. *Arch Dermatol Syphilol* 1948; 57:985-990.
- Lowe N J, Breeding J, Wortzman M S. The pharmacological variability of crude coal tar. *Br J Dermatol* 1982; 107:475-480.
- Sarkany J, Gaylarde P M. Pharmacological variability of crude coal tar. *Br J Dermatol* 1983; 108:628-629.
- Thorne N. The treatment of psoriasis with fractionated tar and lecithin. *Br J Dermatol* 1963; 75:422-425.
- Wrench R, Britten A Z. Evaluation of coal tar fractions for use in psoriasisiform diseases using the mouse tail test I. High and low temperature tars and their constituents. *Br J Dermatol* 1975; 92:569-574.
- Chapman R S, Finn O A. An assessment of high and low temperature tars in psoriasis. *Br J Dermatol* 1976; 94:71-74.
- Lavker R M, Grove G L, Kligman A M. The atrophogenic effect of crude coal tar on human epidermis. *Br J Dermatol* 1981; 105:77-82.
- Lavker R M, Grove G L, Leyden J J. Effects of vitamin A acid and crude coal tar on the epidermis. *J Invest Dermatol* 1979; 72:277.
- Kaidbey K H, Kligman A M. A human model of coal tar acne. *Arch Dermatol* 1974; 109:212-215.
- Stoughton R B, De Quoy P, Walter J F. Crude coal tar plus near ultraviolet light suppresses DNA synthesis in epidermis. *Arch Dermatol* 1978; 114:43-45.
- Lowe N J, Breeding J H, Wortzman M S. New coal tar and coal tar shampoos. Evaluation by epidermal cell DNA synthesis suppression assay. *Arch Dermatol* 1982; 118:487-489.
- Frank L. Enhancing photodynamic effect of solutions of crude coal tar on the skin. *Arch Dermatol Syphilol* 1949; 50:567-600.
- Kligman A M, Kaidbey K M. Clinical and histological study of coal tar phototoxicity in humans. *Arch Dermatol* 1977; 113:592-595.
- Menter A, Cram D L. The Goeckerman regimen in two psoriasis day care centers. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9:59-65.
- Peckhman P E, Weinstein G D, McCullough J L. The treatment of severe psoriasis. A national survey. *Arch Dermatol* 1987; 130:1307.
- Parrish J A, Morison W C, Gonzalez E, et al. Therapy of psoriasis by tar photosensitization. *J Invest Dermatol* 1978; 70:111-112.
- Cram D L. Psoriasis: treatment with a tar gel. *Cutis* 1976; 17:1197-1203.
- Frost P, Horwitz S N, Caputo R V, Berger S M. Tar gel phototherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1979; 115:840-846.
- Harber L C, Armstrong R B, Leach E E et al. Preliminary report: Modified Goeckerman therapy for hospitalized patients: Ambulatory day care center and improved quantitative dosimetry. *J Invest Dermatol* 1981; 77:162-166.
- Petrozzi J W, Barton J O, Kaidbey K, et al. Updating the Goeckerman regimen for psoriasis. *Br J Dermatol* 1978; 98:437-444.
- Adrian R M, Parrish J A, Momtaz T K, Karlin M J. Outpatient phototherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1981; 117: 623-626.
- Stern R S, Gange R W, Parrish J A et al. Contribution of topical tar oil to ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:742-747.
- Le Vine M J, White H A, Parrish J A. Components of the Goeckerman regimen. *J Invest Dermatol* 1979; 73:170-173.
- Olansky S. Whole coal tar shampoo: A therapeutic hair repair system. *Cutis* 1980; 25:99-104.
- Roth H L. Pathophysiology and treatment of atopic dermatitis. (Review) *Int J Dermatol* 1977; 16:163-178.
- Schulze H J, Shauder S, Mahrle G, Steigleder G K. Combined tar-anthralin versus anthralin treatment. Lowers irritancy with unchanged antipsoriatic efficacy. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:19-24.
- Bickers D R. The carcinogenicity and mutagenicity of therapeutic coal tar: A perspective. *J Invest Dermatol* 1981; 77:173-174.
- Rook A J, Gresham G A, David R A. Squamous epithelioma possibly induced by therapeutic application of tar. *Br J Cancer*. 1956; 10:17-23.
- Hodgson G. Epithelioma following local treatment of pruritus ani with local liquor plus carbonis. *Br J Dermatol* 1958; 60:282.
- Stern R S, Zierler S, Parrish J A. Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. *Lancet* 1980; 1: 732-735.
- Pittelkow M R, Peny H O, Muller S A et al. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. *Arch Dermatol* 1981; 117:465-468.
- Maugham W Z, Muller Z, Pary H O, et al. Incidence of skin cancers in patients with atopic dermatitis treated with coal tar. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:612-615.
- Grupper C. Tar. Ultraviolet light, Puva and cancer. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:643-646.
- Wheeler L A, Saperstein M D, Lowe N J. Mutagenicity of urine from psoriatic patients undergoing treatment with coaltar and light. *J Invest Dermatol* 1981; 77:181-185.
- Storer J S, de Leon J, Millikan L E, et al. Human absorption of crude coal tar products. *Arch Dermatol* 1984; 120:874-877.
- Chapman P H, Rawlins MD, Shuster S. Activity of aryl hydrocarbon hydroxylase in psoriatic skin. *Lancet* 1979; 1: 297-298.