

Experiencia en el tratamiento del vitiligo utilizando UVB pulsado de banda ancha y tacrolimus tópico

Broad band targeted UVB and topical tacrolimus treating localized vitiligo: our experience

Alexia Díaz Mathé,¹ Virginia Mariana González,² Verónica Llorca,¹ Kamelia Losada,³ Paula Luna,² María Eugenia Abad² y Margarita Larralde⁴

RESUMEN

Introducción. El tratamiento del vitiligo es prolongado y los resultados suelen ser desalentadores. Existen terapias que se han utilizado con resultados aceptables, como PUVA (psoraleno asociado a radiación UVA) y UVB de banda angosta (UVBnb). Recientemente se ha comenzado a utilizar con éxito el excimer láser para el tratamiento del vitiligo localizado. Existe evidencia de que el UVB pulsado de banda ancha tendría efectos biológicos similares a este último.

Material y método. Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y observacional con 15 pacientes, 12 con vitiligo generalizado, 2 con vitiligo localizado y un paciente con vitiligo segmentario. Todos ellos habían realizado tratamiento previo con tacrolimus tópico con escasa respuesta. Se inició tratamiento combinado con tacrolimus tópico dos veces por día y UVB de banda ancha pulsado dos sesiones por semana, durante 30 sesiones.

Resultados. Todos los pacientes mostraron distintos niveles de repigmentación: 12 pacientes alcanzaron el 75% o más de repigmentación, 2 pacientes entre el 50 y el 75%, y un solo paciente no mostró ninguna mejoría (paciente con vitiligo segmentario).

Conclusión. La combinación del tacrolimus tópico y el UVB de banda ancha pulsado es una buena alternativa para el tratamiento del vitiligo (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(2):134-139).

Palabras clave:

tacrolimus, UVB banda ancha pulsado, vitiligo.

ABSTRACT

Background. Present vitiligo therapies require many months of treatment and often result in disappointing outcomes. Several therapies, such as PUVA (psoralen plus UV-A) and narrowband UV-B have been used with satisfactory results. Recently, 308-nm excimer laser has been used to treat localized vitiligo with good results. Evidence suggests that broad-band pulsed UVB has similar biological effects than the latter.

Methods. A prospective, descriptive and observational study with 15 patients was performed, 12 had generalized vitiligo, 2 localized and 1 segmentary vitiligo. All of them had been previously treated with topical tacrolimus with poor results. Treatment with topical tacrolimus twice daily and broad band targeted UVB twice a week was started, during 30 sessions.

Results. All patients revealed different level of repigmentation: 12 patients reached over 75% repigmentation, 2 patients between 50-75%, and one patient did not show any repigmentation (patient with segmentary vitiligo)

Conclusion. Topical tacrolimus and broad band pulsed UVB used in combination are a good option to treat localized vitiligo (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(2):134-139).

Keywords:

broad-band targeted UVB, tacrolimus, vitiligo.

Fecha de recepción: 5/9/2010 | Fecha de aprobación: 16/9/2010

1 Médica de 3º año de la carrera de Médico Especialista en Dermatología, UBA

2 Médica de planta

3 Médica de 2º año de la carrera de Médico Especialista en Dermatología, UBA

4 Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Alemán

Correspondencia: Margarita Larralde: Arenales 2557, 1º A, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. doctoralarralde@gmail.com

Introducción

El vitiligo afecta al 0,1-2% de la población y compromete de manera significativa su calidad de vida. Es una enfermedad que se caracteriza por la destrucción de los melanocitos principalmente de la piel y da lugar a la aparición de máculas acrómicas circunscriptas. La patogenia no está del todo aclarada pero se cree que, en pacientes genéticamente predispuestos, la interacción entre factores inmunológicos, neurogénicos y ambientales ocasionan el desarrollo de las lesiones.¹ Existen diversos tratamientos para esta patología, no siempre con resultados satisfactorios. En este trabajo comunicamos nuestra experiencia con la combinación de tacrolimus tópico y UVB de banda ancha pulsado para el tratamiento del vitiligo localizado.

Material y método

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y observacional en el que se incluyeron 15 pacientes con vitiligo estable. El vitiligo estable se definió como ausencia de repigmentación o de progresión de la enfermedad por al menos 8 semanas antes del inicio del tratamiento. Todos los pacientes habían realizado tratamientos previos para la enfermedad, y se consideró necesario para la inclusión en nuestro estudio el uso de tacrolimus tópico 0,1% durante al menos tres meses sin respuesta.

Los criterios de exclusión fueron: más del 20% de la superficie corporal comprometida, antecedentes de cáncer de piel, fotosensibilidad, embarazo, epilepsia, infecciones activas en el sitio a tratar, bronceado activo en el último mes y tratamiento sistémico o fototerápico en los dos meses previos.

Se realizó una historia clínica completa y firma de consentimiento informado, fotografía antes de iniciar el tratamiento y cada ocho sesiones, determinación de la superficie corporal afectada, medición de la dosis eritematogénica mínima (DEM) 24 horas antes del inicio del tratamiento en una zona no fotoexpuesta. Sólo se realizó tratamiento en rostro y cuello. Se utilizó un equipo Harmony de Alma Lasers que emite radiación ultravioleta entre 300 y 380 nm con un pico entre 300 y 320 nm. Presenta un cabezal móvil y un brazo articulado con una apertura de 2 x 4 cm por donde se emite la luz. Se inició tratamiento a razón de 2 sesiones semanales con la DEM y se aumentó en cada sesión 50 mJ/cm² siempre que no se evidenciaran efectos adversos. Ante la aparición de eritema se continuaba con igual dosis y si aparecían ampollas se disminuía la dosis a la anterior tolerada. Todos los pacientes realizaron tratamiento concomitante con tacrolimus tópico al 0,1% dos veces por día. Se finalizó el tratamiento (*end point*) cuando: se alcanzaron las 30 sesiones, se logró la repigmentación total de la lesión o si al cabo de 8 sesiones no se percibía ninguna modificación.

Resultados

Los 15 pacientes incorporados al estudio lograron completarlo, 9 de sexo femenino y 6 de sexo masculino, de entre 4 y 70 años (edad media: 25,7 años). De acuerdo con el compromiso de su enfermedad, 12 pacientes presentaban vitiligo generalizado, 2 localizado a nivel facial y uno segmentario. El tiempo medio de duración de enfermedad era de 9,3 años. Los fototipos según la clasificación de Fitzpatrick eran entre II y IV (cuadro 1). La adhesión al tratamiento fue excelente: ningún paciente lo abandonó a pesar de tratarse de un tratamiento bisemanal. Todos, excepto la paciente con vitiligo segmentario, presentaron distintos grados de mejoría. La cantidad media de sesiones necesarias para observar los primeros signos de repigmentación fue de 5. La evaluación de la repigmentación se realizó utilizando una escala descriptiva en el cuadro 2. Doce pacientes alcanzaron un *score* de 4 al cabo de 30 sesiones (fotos 2 y 4), mientras que 2 alcanzaron uno de 3 y un paciente no mostró repigmentación al cabo de 8 sesiones (paciente con vitiligo segmentario).

Todos los pacientes, excepto el paciente con vitiligo segmentario, mostraron alguna forma de repigmentación al cabo de 8 sesiones. Llamativamente, aquellos con diagnóstico de vitiligo de más tiempo de evolución respondieron antes (3^o sesión) que los de reciente diagnóstico. Los 2 pacientes con fototipo alto (Fitzpatrick IV) mostraron mejoría más lenta y requirieron un número mayor de sesiones para alcanzar cambios similares a los del resto de los pacientes.

La forma de repigmentación observada en el 80% de los casos (12 pacientes) fue la perifolicular. Los restantes dos pacientes presentaron repigmentación desde los bordes de las lesiones. La lesiones que respondieron más tempranamente fueron las de localización no periorificial, y las peribucales fueron las de más difícil repigmentación.

El único efecto adverso observado en un solo paciente fue eritema de menos de 24 horas de evolución, con lo cual no fue necesario interrumpir o suspender el tratamiento. En el seguimiento, un solo paciente presentó recaída de su enfermedad, que coincidió con una situación de estrés, 6 meses luego de haber terminado el tratamiento. El resto de los pacientes no mostró recaídas. El tiempo de seguimiento fue en promedio de 6 meses, y de un año –el mayor tiempo de seguimiento– en tres pacientes.

Discusión

El vitiligo es una enfermedad adquirida que afecta al 0,1-2% de la población mundial sin predilección por edad, sexo o raza. Se caracteriza por la destrucción de los melanocitos y recientemente se han implicado a los linfocitos T CD8+ en su patogenia.^{1,2} Si bien es una patología sin compromiso sistémico y asintomática, los efectos cosméticos y psicológicos pueden llevar a una alteración de la autoestima y afectar

de manera significativa la calidad de vida de los pacientes.^{3,4} El factor pronóstico más importante es la localización de las lesiones. Habitualmente, el vitiligo de cara y cuello responde rápidamente al tratamiento tópico o a la fototerapia. Las lesiones de tronco y extremidades proximales mejoran parcialmente, mientras que el vitiligo segmentario y el de extremidades distales es el más rebelde.⁵⁻⁷ El fototipo, la edad, el sexo, la duración de la enfermedad y la respuesta a tratamientos fototerápicos previos son factores pronósticos menos predecibles.^{6,8}

Dado que no se conoce su fisiopatología, existen múltiples y variados tratamientos que incluyen corticoides, inhibidores de la calcineurina, derivados de la vitamina D, fototerapia, cirugía y la combinación de un tratamiento tópico asociado a luz ultravioleta.

Desde hace muchos años se utiliza la fototerapia para el tratamiento del vitiligo extendido. El PUVA (fototerapia con radiación ultravioleta A y un psoraleno por vía oral) consiste en la administración de 8-metoxipsoraleno a una dosis de 0,5 mg/kg de peso, seguido de una irradiación con UVA 2-3 veces por semana. El tratamiento suele durar varios meses, y los resultados no son completamente satisfactorios: el 30-40% muestra mejoría, pero sólo el 20% alcanza repigmentación completa.⁹ Tiene varios efectos adversos que incluyen: quemadura, eritema, lentiginosis, prurito, náuseas, cataratas y aumento del riesgo de neoplasias cutáneas como carcinoma espinocelular y melanoma.⁹ El PUVA tópico consiste en la aplicación de 8 metoxipsoraleno tópico 0,05-0,1% y luego UVA 2-3 veces por semana. Es de utilidad para el vitiligo localizado y presenta menos efectos adversos, pero la respuesta es menor.¹⁰

El UVB de banda angosta o estrecha (UVBnb) es considerado en la actualidad el mejor tratamiento para el vitiligo extendido.^{4,5,11} Emite una luz policromática, continua e incoherente, de 311-313 nm.¹² Su mecanismo de acción no está del todo aclarado: se cree que actúa por estimulación y migración de los melanocitos desde los nidos progenitores del folículo piloso, a través de la acción directa de la radiación ultravioleta (RUV) sobre los melanocitos y por la secreción de citoquinas de los queratinocitos adyacentes, como el factor de crecimiento fibroblástico y la endotelina 1 que estimulan la proliferación de los melanocitos.^{4,13} Otra teoría propone que la inmunosupresión generada por la RUV disminuiría el número de células de Langerhans y su capacidad de presentar antígenos, y generaría, además, apoptosis de linfocitos T activados.^{12,13} El UVBnb presenta buena tolerancia con resultados satisfactorios. Puede asociarse a eritema, prurito, quemaduras, fotoenvejecimiento y neoplasias cutáneas cuando su uso es prolongado.¹⁴

Existen nuevos equipos de fototerapia que emiten mayores fluencias de energía, con un cabezal pequeño y móvil que permite un blanco más selectivo y preservación de la piel

Foto 1: Antes de iniciar el tratamiento.

Foto 2: Al cabo de 30 sesiones.

TABLA 1. Características clínico-epidemiológicas y resultados de nuestra población.

	Sexo/ edad (años)	Fototipo s/Fitzpatrick	Tipo de vitiligo	Tiempo de evolución (años)	Sesiones hasta la repigmentación	Tipo de repigmentación	Sesiones hasta score 3	Sesiones hasta score 4
1	F/16	III	G	12	5	Folicular	24	30
2	F/59	III	G	45	3	Folicular	24	30
3	M/36	II	G	2	5	Folicular	24	30
4	M/11	III	G	1	6	Folicular	24	30
5	F/4	II	G	2	4	Folicular	24	30
6	F/48	III	L	13	3	Folicular	24	30
7	M/16	IV	G	6	8	Perifolicular	30	-
8	M/23	III	L	3	4	Folicular	24	30
9	M/10	III	G	2	5	Folicular	24	30
10	F/7	II	G	1	6	Folicular	24	30
11	F/16	IV	G	5	6	Folicular	30	-
12	F/56	III	G	4	5	Folicular	24	30
13	M/8	III	G	1	6	Perifolicular	24	30
14	F/70	III	G	40	3	Folicular	24	30
15	F/6	II	S	2	-			

Abreviaturas

F: femenino. M: masculino. G: generalizado. L: localizado. S: segmentario.

sana. El excimer láser comienza a ser utilizado a partir de 2001 como una nueva herramienta para el tratamiento del vitiligo localizado.¹⁵ Emite un haz de luz monocromático, coherente, en pulsos cortos de mayor intensidad.¹² Induce efectos fotobiológicos similares al UVBnb y la apoptosis de linfocitos T es mayor.¹² Diversos estudios han demostrado su eficacia.^{4,15-18} Es de mucha utilidad, ya que preserva la piel sana de la radiación UV.

Basándose en el mecanismo de acción y los buenos resultados obtenidos con el excimer láser y dado que éste es muy costoso, se intentó utilizar el UVB pulsado.^{7,19,20} El mismo consiste en la administración de un haz de luz policromático, incoherente y pulsado en el rango UVB, que entrega mayores fluencias de energía con un tiempo de exposición breve. Cuenta con un cabezal móvil que permite el tratamiento de zonas de difícil acceso. Posibilita el tratamiento selectivo de la piel afectada y asegura la preservación de la piel sana. Asawanonda y colegas realizaron un estudio comparativo entre UVB de banda ancha pulsado y UVB banda estrecha pulsada (símil excimer láser) que no mostró diferencias en cuanto a la respuesta terapéutica.¹⁹

Varios autores han intentado la asociación de distintos tratamientos en busca de mejores resultados. El tacrolimus es un agente inmunomodulador capaz de inhibir la activación y maduración de las células T al bloquear la transcripción de algunas citoquinas, incluyendo interleuquina (IL) 2, IL-3, IL-4, IL-5, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma; además, estimula la apoptosis de linfocitos T in vitro.²¹ Su uso y aprobación presentó una nueva alternativa de tratamiento para el vitiligo.^{22,23} Dado que está bien demostrado que existe sinergia en el tratamiento combinado con luz UV y el tacrolimus tópico, decidimos realizar nuestro estudio combinando ambos tratamientos, llegando a similares porcentajes de repigmentación que en la literatura.

Foto 3: Antes de iniciar el tratamiento.

TABLA 2. Score de repigmentación.

Score 0	Ausencia de repigmentación
Score 1	Repigmentación < 25%
Score 2	Repigmentación del 26-50%
Score 3	Repigmentación del 51-75%
Score 4	Repigmentación > 76%

Nuestra experiencia con UVB pulsado fue altamente satisfactoria. Los resultados observados son comparables con la literatura ya que el 73% de nuestros pacientes alcanzó una repigmentación superior al 75%. Al contrario que lo citado en la bibliografía, los fototipos altos (Fitzpatrick IV) fueron más rebeldes al tratamiento en nuestro estudio.²⁴ Destacamos la excelente respuesta en pacientes con vitiligo de larga data. Una ventaja observada con UVB pulsado es la rapidez con que se observa mejoría de las lesiones, que varía entre

4 y 8 sesiones según distintos autores.^{6,15} En nuestro caso hubo 2 pacientes que presentaron franca repigmentación a partir de la tercera sesión.

El UVB pulsado presenta una alternativa para el tratamiento del vitiligo y ofrece algunas ventajas respecto de otras modalidades terapéuticas, como no tener efectos adversos de importancia, buena tolerancia, puede utilizarse en niños, permite el tratamiento de zonas de difícil acceso, logra repigmentación significativa en poco tiempo y mejora sustancialmente la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Passeron T., Ortonne J.P. Physiopathology and genetics of vitiligo, *J. Autoimmun.*, 2005, 25:63-68.
2. Nicolaidou E., Antoniou C., Stratigos A., Katsambas A.D. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: A review, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 60:470-477.
3. Kent G., Al'Abadie M. Psychologic effects of vitiligo: a critical incident analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 35:895-898.
4. Passeron T., Ostovari N., Zakaria W., Fontas E. et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo, *Arch. Dermatol.*, 2004, 140:1065-1069.
5. Njoo M.D., Westerhof W., Bos J.D., Bossuyt M.M. The development of guidelines for the treatment of vitiligo, *Arch. Dermatol.*, 1999, 135:1514-1521.
6. Nicolaidou E., Antoniou C., Stratigos A.J., Stefanaki C. et al. Efficacy, predictors of response and long-term follow-up in vitiligo patients treated with narrow band UVB phototherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, 56:274-278.
7. Asawanonda P., Charoenlap M., Korkij W. Treatment of localized vitiligo with targeted broadband UVB phototherapy: a pilot study, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 2006, 22:133-136.
8. Cui J., Shen L.Y., Wang G.C. Role of hair follicles in repigmentation of vitiligo, *J. Invest. Dermatol.*, 1991, 97:410-416.
9. Spencer J.M., Nossa R., Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser: a pilot study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 46:727-731.
10. Westerhof W., Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs. topical psoralen plus UV-A. *Arch. Dermatol.*, 1997, 133:1525-1528.
11. Njoo M.D., Spuls P.I., Bos J.D., Westerhof W. et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo, *Arch. Dermatol.*, 1998, 134:1532-1540.
12. Novak Z., Bonis B., Baltas E., Ocsovski I. et al. Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B, *J. Photochem. Photobiol. B.*, 2002, 67:32-38.
13. Wu C.S., Yu C.L., Lan C.E.E. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes, *Exp. Dermatol.*, 2004, 13:755-763.
14. Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J. Dermatol. Sci.*, 2000, 23:S17-S21.

15. Baltas E., Nagy P., Bonis B., Novak Z. *et ál.* Repigmentation of localized vitiligo with xenon chloride laser. *Br. J. Dermatol.*, 2001, 144:1266-1267.
16. Taneja A., Tretan M., Taylor C.R. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int. J. Dermatol.*, 2003, 42:658-662.
17. Ostovari N., Passeron T., Zakaria W., Fontas E. *et ál.* Treatment of vitiligo by 308-nm excimer laser: an evaluation of variables affecting treatment response. *Lasers Surg. Med.*, 2004, 35:152-156.
18. Zawalek A.Z., Spencer J.M., Phelps R.G. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol. Surg.*, 2004, 30:130-135.
19. Asawanonda P., Kijluakiat, Korkij W., Sindhupak W. Targeted broadband ultraviolet B phototherapy produces similar responses to targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for vitiligo: a randomized, double-blind study. *Acta Dermatol. Venereol.*, 2008, 88:376-381.
20. Akar A., Tunca M., Koc E., Kurumlu Z.. Broadband targeted UVB phototherapy for localized vitiligo: a retrospective study. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 2009, 25:161-163.
21. Hashimoto Y., Matsuoka N., Kawakami A., Tsuboi M.I. Novel immunosuppressive effect of FK506 by augmentation of T cell apoptosis. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2001, 125:19-24.
22. Lepe V., Moncada B., Castanedo-Cazares J.P., Torres-Álvarez M.B. *et ál.* A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs. 0.05% clobetasol for treatment of childhood vitiligo. *Arch. Dermatol.*, 2003, 139:581-585.
23. Silverberg N.B., Lin P., Travis L., Farley-Li J. *et ál.* Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004, 51:760-766.
24. Al-Otaibi S.R., Zadeh V.B., Al-Abdulrazzaq A.H., Tarrab S.M. *et ál.* Using a 308-nm excimer laser to treat vitiligo in Asians. *Acta Dermatovenereol. Alp. Panonica. Adriat.*, 2009, 18:13-19.

★ PERLAS DERMATOLÓGICAS

Prurito crónico en ausencia de enfermedad específica cutánea: una actualización sobre la fisiopatología, diagnóstico y terapéutica.

Cassano N. *et ál.*, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2010, 11:399-411.

El prurito crónico sin mínimos cambios puede ser secundario a importantes enfermedades, tales como enfermedades neurológicas, insuficiencia renal crónica, colestasis, infecciones sistémicas, neoplasias y alteraciones endocrinas, y también ser consecuencia de la exposición a algunas drogas.

Es necesario una evaluación metódica, clínica y de laboratorio.

Como tratamiento se plantean los antagonistas del receptor de la histamina H y la fototerapia, así como drogas antiepilépticas, antagonistas del receptor opioide y antidepresivos que pueden bloquear la señal del procesamiento en el sistema nervioso central.

Lineamientos sobre la excisión y estrategias del seguimiento en melanoma cutáneo: hechos y controversias.

Leiter U., *et ál. Clin. Dermatol.*, 2010, 28:311-315.

El tratamiento primario de un melanoma cutáneo es la excisión quirúrgica. La biopsia por excisión es recomendable y los márgenes serían de 1 cm para un tumor de espesor hasta 2 mm y de 2 cm para tumores de grosor mayor. Cuando estamos frente a un melanoma facial, acral o anogenital, el control micrográfico de los márgenes quirúrgicos podría ser preferible para permitir márgenes de inocuidad y conservación de tejido.

En tanto que el tratamiento para el melanoma maligno está aceptado en todo el mundo, las estrategias de seguimiento para los pacientes con melanoma son tema controvertido y hasta ahora no se ha logrado establecer un consenso internacional.

Resultados de supervivencia y factores pronósticos en micosis fungoides/síndrome de Sézary: evaluación de la revisión propuesta por la Sociedad Internacional para Linfomas Cutáneos / Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer.

Agar N.S. *et ál. J. Clin. Oncol.*, 2010, 28:4730-4739.

Se analizó la supervivencia total (ST), la supervivencia específica de la enfermedad (SED) y el riesgo de la progresión de la enfermedad (RPE) en pacientes con micosis fungoides (MF) y síndrome de Sézary (SS) a partir de un grupo de 1.502 pacientes por medio de modelos univariados y multivariados.

Se estableció que: 1º) el estadio avanzado en la piel y el estado clínico general, la edad avanzada, el sexo masculino, el aumento de la lactato dehidrogenasa (LDH) y la transformación en células grandes estuvieron asociadas con una reducción de la supervivencia y aumento del RPE; 2º) la MF hipopigmentada, la MF con papulosis linfomatoidea y la MF poiquilodérmica estuvieron asociadas con una mayor supervivencia y una reducción del RPE; y 3º) la MF folículo-trópica se asoció con un aumento del RPE.

En conclusión, este estudio ha convalidado el recientemente propuesto sistema de estadio e identificado nuevos factores de pronóstico.

» 1

» 2

» 3