

11212

7
20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital General de Mexico
SECRETARIA DE SALUD
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR

ESTUDIO CLINICO DOBLE-CIEGO
PROSPECTIVO/LONGITUDINAL

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el Título en la
ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGIA

p r e s e n t a

DRA. NORMA C. JUAREZ HERRERA

Asesor de Tesis: Dr. AMADO SAUL CANO
Jefe del Servicio de Dermatología y Consultor Técnico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D.F.
CINCO DE MAYO DE 1991

1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

PRIMERA PARTE

Generalidades	Página
INTRODUCCION	1
1. Definición	3
2. Historia	4
3. Epidemiología	6
4. Etiopatogenia	7
a) Herencia	9
b) Inmunología	11
c) Alteraciones celulares.....	13
d) Anormalidades metabólicas.....	17
e) Mecanismos desencadenantes.....	22
f) Reacción de Köebner.....	23
5. Cuadro Clínico	27
a) Alteraciones ungueales.....	29
b) Alteraciones bucales.....	31
c) Formas Clínicas.....	32
d) Evolución	35
e) Formas clínicas severas.....	36
f) Diagnóstico diferencial.....	45
6. Histopatología	50
7. Tratamiento	52
1) Tratamientos tópicos.....	54
a) Emolientes e hidratantes.....	54
b) Queratolíticos.....	54

c) Alquitranes.....	56
d) Antralina	60
e) Régimen de Goeckerman.....	62
f) Corticoesteroides tópicos.....	63
g) Miscelánea terapéutica.....	66
2) Terapéutica sistémica.....	68
a) Retinoides	68
b) Fototerapia.....	74
c) Fotoquimioterapia.....	76
d) Citostáticos.....	78
e) Metotrexate.....	78
f) Hidroxiurea.....	88
g) Azatioprina.....	89
h) Razoxane	90
i) Diálisis	91
j) Benoxaprofen.....	91

SEGUNDA PARTE

Sulfasalazina	93
---------------------	----

TERCERA PARTE

Eficacia y tolerancia de la sulfasalazina vía oral.

INTRODUCCION	104
1. Objetivos	106
2. Material y métodos.....	106
3. Procedimiento	107
4. Resultados finales.....	110

5.	Análisis de los resultados.....	112
	Gráfica 1	131
	Gráfica 2	134
	Gráfica 3	137
	Gráfica 4	144
6.	Conclusiones	150
	Resúmen	151
	Iconografía	
	Bibliografía	

" PRIMERA PARTE "

G E N E R A L I D A D E S

I N T R O D U C C I O N

La psoriasis es una enfermedad eritematoescamosa, que habitualmente se localiza en regiones como piel cabelluda, codos, rodillas, región lumbosacra, cuya alteración fundamental es la hiperproliferación epidérmica, de etiología desconocida, de evolución tórpida, con frecuentes recidivas, se considera benigna y excepcionalmente presenta complicaciones como artropatía psoriásica, eritrodermia, pustulosis, etc. (1,2).

Afecta al 2% de la población de EUA (1), en la consulta externa de los servicios de dermatología en México se estima un porcentaje similar (2). Se menciona que factores como trauma, exposición solar o medio ambiente pueden agravar o desencadenar el cuadro.

Respecto al tratamiento, desde hace años se conoce la utilidad de sustancias reductoras como el alquitrán de hulla, exfoliantes como el ácido salicílico, que en la mayor parte de los casos prolonga el tratamiento durante meses o años. Hoy en día se han ensayado múltiples fármacos que hasta el momento no han demostrado ser curativos o altamente efectivos sin el riesgo de efectos colaterales (3). El tratamiento tópico es el más común y el primero en ser utilizado con el objeto de promover la remisión de las lesiones y mejorar el estado cutáneo y psicológico del paciente.

En 1989, se publica un artículo en la revista American Academy of Dermatology (Academia Americana de Dermatología), en el cual Aditya K, Gupta propone el uso de la Sulfasalazina vía oral, como una opción para el tratamiento de la psoriasis. La Sulfasalazina contrariamente a otras sulfamidas tiene una afinidad específica por los tejidos ricos en elastina y colágeno, además la psoriasis se caracteriza por presentar un metabolismo anormal de la 5 lipoxigenasa y la sulfasalazina actúa como inhibidor.

Otros autores han reportado su efectividad en otros tipos de psoriasis como la pustulosa (acrodermatitis continua) y artritis psoriásica, lo anterior llevó al estudio practicado en psoriasis vulgar, lo cual no se ha reforzado con un estudio doble ciego, sulfasalazina contra placebo.

En México la experiencia sobre este fármaco en psoriasis vulgar es nula, por ello se realizó un estudio doble ciego para probar la eficacia de la Sulfasalazina contra placebo.

1. DEFINICION

La psoriasis es una enfermedad común inflamatoria de la piel, crónica y recidivante, caracterizada por placas eritematoescamosas, secas de varios tamaños, redondeadas, circunscritas eritematosas, cubiertas por escamas imbricadas y abundantes, de color blanco grisáceo o blanco plateado. (1,2)

Las lesiones tienen predilección por el cuero cabelludo, uñas, caras extensoras de los miembros y región sacra pero puede presentarse en cualquier topografía (3).

La erupción suele ser simétrica y su forma puede variar desde una mancha solitaria hasta placas incontables. Su desarrollo es lento, pero puede tener un comienzo repentino. En ocasiones otros síntomas subjetivos como prurito, ardor, pueden acompañar a los ya citados y provocar acentuadas molestias (1,3).

Se considera una dermatosis benigna sin embargo, el curso es inconstante, puede permanecer localizada en la región original, o puede desaparecer completamente, recidivar o propagarse a otras regiones. Algunos factores ambientales, físicos o químicos pueden modificar dicha dermatosis (4,5).

2. HISTORIA

El nombre deriva de la palabra griega "psora" que significa descamación, sarna, roña; por lo cual en la antigüedad se usó para denominar a un sin fin de dermatosis escamocostrosas. Las primeras descripciones se proporcionan al comienzo de la medicina en el Corpus Hippocraticum, editado en Alejandría 100 años después de la muerte de Hipócrates (460 - 377 AC), quien presumiblemente fué el autor (6,7).

Celsius (ca 25 AC), que tradujo al griego el trabajo de Tiberio, describió entre 40 dermatosis diferentes una forma de impétigo (6).

Los árabes también usaron la palabra impétigo o sêpigo para designar a las enfermedades escamosas, por lo que a principios del siglo XIX era designada como impétigo, lepra de los Griegos, liquen escamoso (5).

Robert Willan, médico inglés (1757 - 1812) separó dos enfermedades como entidades psoriasiformes, "lepra Graecorum" y "psoraleprosa" a la que posteriormente describió como psoriasis. En 1808 logró que estas dos entidades se aceptaran, (6), en esta época ya describió varios tipos clínicos basándose en el tiempo de la lesión, tamaño, topografía, sin embargo separó a las formas figuradas

llamándoles "lepra Graecorum" por lo que seguían confundiendo los términos y las entidades, aún Cazanave, Gilbert, Alibert, etc. persistían en su confusión.

Fué el dermatólogo vienés Ferdinand von Hebra (1816-1880) quien en 1841 demostró inequívocamente que la lepra Graecorum y la psora leprosa de Willan eran una sola enfermedad, y que la confusión había surgido debido a la diferencia de tamaño, la distribución, el crecimiento y la involución de las lesiones.

Años antes ya se había eliminado el término de lepra vulgar para esta entidad, lo cual simplificó su denominación.

Otros autores también contribuyeron a su descripción y estudio como lo fué Unna, Brocq con su "raspado metódico"

A finales del siglo XIX Heinrich Köebner describe la reacción que lleva su nombre, como un fenómeno isomórfico, así como Cunnings-Munro y Raymond Sabouraud describen la histología detallada de la psoriasis y dan a conocer los microabscesos que llevan su nombre (9).

En México también se conocía la psoriasis con diversas denominaciones, sin embargo las grandes tribus sabían como tratarla como lo refiere el código Badiano y en "La Historia General de la Nueva España" se conoce la destre-

za de los médicos aztecas; en estas obras se habla de enfermedades como sarna, lepra, mentagra y al parecer se referían a diversos padecimientos eritematocostrosos y también se describe el uso de plantas medicinales, baños de vapor, drogas alucinatorias y psicoterapia al parecer con buenos resultados para sorpresa de los conquistadores (9).

3. EPIDEMIOLOGIA

La psoriasis tiene ocurrencia universal, sin embargo se observa menos en los trópicos, siendo rara entre los individuos de raza negra. Los indios americanos y los nativos fijianos no presentan la enfermedad. La enfermedad parece ser más frecuente en el norte de Europa y de Estados Unidos donde se calcula del 1% al 2% de la población general (1,6,10), y del 0.1 al 6% de la población mundial (1,6).

La incidencia de la enfermedad también es baja en japoneses y esquimales. Las razones de tales variaciones van desde factores raciales hasta geográficos y ambientales.

En México se considera el 5% de la consulta dermatológica (4), y se encuentra dentro de las 15 dermatosis más frecuentes, sin exceder del 10% (2).

La psoriasis se presenta con una frecuencia equivalente en ambos sexos, pero en las formas infantiles es mayor la frecuencia en el sexo femenino de 2:1 (11, 12).

Puede iniciarse a cualquier edad pero Farber y Cols, han comprobado que el promedio de edad de aparición de la psoriasis es de 27 años y que un 36% de los pacientes estudiados tenían familiares afectados (1,6,9).

El tiempo caluroso mejoró la enfermedad en un 77% de 2,144 pacientes estudiados, el tiempo frío en un 12% y la luz solar en un 78%. En el embarazo se observa una tendencia hacia la mejoría e incluso una mejoría temporal. Sin embargo después del parto se produce una exacerbación. Con todo, la psoriasis puede comportarse de forma diferente de uno a otro embarazo. Durante la menopausia, las lesiones mejoran o empeoran sin ningún patrón establecido (1,3).

4. ETIOPATOGENIA Fundamentos.

La aceleración de la epidermopoyesis constituye el proceso patológico considerado como fundamental en la psoriasis. La reacción psoriática es celular, nuclear, junto con el incremento de la actividad mitótica y la inflamación.

Se ha comprobado que el tiempo necesario para la sustitución de la epidermis normal es habitualmente de 27 días, en tanto que el tiempo para este recambio queda reducido en la psoriasis a tres o cuatro días, según los trabajos de Van Scott. Además, este autor demostró que el número de mitosis por unidad de superficie cutánea en la epidermis psoriática es 27 veces superior al de la piel no afectada.

Sin embargo no hay nada concluyente aún, la etiología sigue siendo un enigma aunque se ha tratado de buscar una teoría adecuada, la psoriasis sigue siendo multifactorial y "el gatillo desencadenante" puede ser no uno sino múltiples.

Es impredecible tanto su evolución como su respuesta a los múltiples tratamientos, por lo tanto la fisiopatogé-
nia resulta compleja.

La psoriasis es una patología que puede evolucionar hasta la forma más grave siendo la proliferación celular y la inflamación excesivas, pero controladas. No existe ningún modelo experimental. La lesión inicial aparece, prolifera, aumenta de tamaño, se estabiliza o desaparece en los confines de los factores modificantes que se estudiarán brevemente en este capítulo.

El dermatólogo debe conocer los factores genéticos y no genéticos para entender mejor el curso de la enfermedad. Hasta el 65 a 70% de los casos carecen de factores genéticos aparentes, (6) en los casos en los cuales existen influencias genéticas el comienzo de la enfermedad se produce bastante tiempo después del nacimiento.

Los factores desencadenantes no genéticos pueden ser: infecciones estreptococcicas, traumatismos, drogas, poca humedad en el ambiente, estres emocional (11) entre otros.

La hipótesis inmunológica de la psoriasis en los últimos años, ha despertado un verdadero interés y al parecer va de la mano con el factor genético, ya que se propone que el HLA-DR más queratinocitos y células de Langerhans pueden activar directamente a los linfocitos T dérmicos produciendo una reacción leucocito-célula epitelial.

a) HERENCIA.

Desde las primeras descripciones de esta entidad, se sustentó un factor hereditario ya que en estudios hechos a poblaciones enfermas han demostrado una marcada relación familiar.

Algunos autores sólo marcan un 30% de los casos, (13) aún cuando Hoede (1) encontró que el 80% presentaba

un factor hereditario en un estudio hecho en Alemania por 75 años.

El tipo de herencia corresponde a un patrón autosómico dominante de penetrancia incompleta, ya que cuando la penetrancia es completa la psoriasis se asocia con artritis dando como resultado a la artritis psoriásica (12,13,14).

Los antígenos de histocompatibilidad HLA, tienen un importante lugar en esta entidad. Se ha encontrado una asociación fuertemente positiva con el sistema HLA B13, B17 (1,13,15), también al HLA B16, B37 (en Dinamarca), B 27 asociándose este último a la colitis ulcerosa, enfermedad de Reiter y uveitis aguda. Se ha confirmado por lo tanto una discrepancia que puede ser de tipo étnico, pero esto se ha resuelto ya que se ha encontrado en todos ellos una asociación con el antígeno CW6 (1,16).

En vista de la asociación de varias entidades con el antígeno del locus C y la relación en el desequilibrio entre los loci C y D o DR, se ha tratado de demostrar una asociación mayor con DR7 para la psoriasis. Como se ha comprobado que ambos CW6 y DR7 se asocian fuertemente, ha nacido la hipótesis de que intervienen tanto la región DR7 como la región CW6

del cromosoma seis (14,15).

La combinación de homocigotos con estos antígenos HLA hace que el riesgo de padecer psoriasis sea mucho mayor que en heterocigotos.

Se ha observado en las placas de psoriasis al antígeno HLA DR debido a la presencia de las células de Langerhans y de los linfocitos T cooperadores en el infiltrado inflamatorio dérmico (17).

Sin embargo la psoriasis puede desarrollarse sin que los HLA antes mencionados estén presentes o que se presente una manifestación de varios genes para obtener un cuadro psoriático.

b) INMUNOLOGIA.

En las últimas revisiones, hemos encontrado mayores evidencias inmunológicas sobre la psoriasis, y esta explosión de datos inmunopatológicos nos ha ampliado el panorama, la etiopatogenia sigue oscura y la opinión de algunos autores es que estos conceptos lejos de aclarar, han complicado aún más el entendimiento de esta enfermedad.

Se ha propuesto también a la psoriasis como una enfermedad autoinmune, ya que Klemm y cols señalan la presencia de sustancias patógenas eliminadas de la sangre por medio de recambio plasmático, apoyando la presencia de inmunoglobulinas y complejos antígeno-anticuerpo en la patogenia de la psoriasis (18).

Las inmunoglobulinas encontradas fueron IgA, IgE e IgG y antiIgG (1,18). El hecho que se depositen complejos inmunes a nivel del estrato córneo revela que el suero humano normalmente contiene un anticuerpo contra el estrato córneo (SCab) el cual se ha encontrado in vitro. Se han centrifugado anticuerpos séricos que reaccionan contra el núcleo de las células basales de pacientes enfermos clínicamente, agregándose a células basales de pacientes no enfermos, demostrándose que el anticuerpo (SCab) no reaccionó sobre los núcleos de personas que no padecen la enfermedad (1,19).

Sin embargo las alteraciones inmunológicas celulares explican los fenómenos clínicos en la psoriasis, ya que en las lesiones se han encontrado receptores para interleuquina 2, moléculas de antígenos HLA/DR y linfocitos T activados. Las moléculas de HLA DR se encuentran en la superficie de los queratinocitos y la combinación del antígeno HLA-DR con los queratino-

citós y junto con las células de Langerhans son los activadores directos de los linfocitos T dérmicos, estos a su vez, activan a los mediadores de la inflamación y posiblemente a los factores de crecimiento epidérmico. Esta hipótesis también apoya la cronicidad de la psoriasis (20).

Estas alteraciones inmunológicas son reversibles con la terapia médica que suprima la función celular inmune y la inflamación, esto incluye radiación ultravioleta, ciclosporina, corticoesteroides, metotrexate, antalina, y retinoides entre otros.

c) ALTERACIONES CELULARES.

QUERATINOCITOS.

Las alteraciones principales son: aumento en el tamaño celular tanto en la piel afectada, como en la piel no afectada, disminución de la cohesión celular con alteración en el glicocálix y disminución de la proteína fibrosa de las células córneas. También se ha observado alteración en los tonofilamentos en toda la piel (21, 22).

La naturaleza de los fenómenos expuestos anteriormente se desconocen, pero todo esto se traduce en un acortamiento del ciclo evolutivo de los queratinoci-

tos y de su reemplazo, por lo que la síntesis del DNA y proliferación epidérmica están anormalmente aumentadas.

En el ciclo celular se observan alteraciones como la carencia de intervalos G2 entre la replicación del DNA y el inicio de la mitosis (23).

Todo esto se traduce como una vida acelerada de las células epidérmicas.

MELANOCITOS.

Aunque al parecer estas células no juegan ningún papel en esta entidad, se ha observado que los pacientes con poco pigmento (rubios o pelirrojos) no toleran las radiaciones solares presentando un empeoramiento de la psoriasis. Por el contrario las personas ricas en pigmento generalmente toleran bien el sol con mejoramiento de las manifestaciones cutáneas (1,7).

CELULAS DE LANGERHANS.

Como se mencionó anteriormente, estas células se activan por un mecanismo inmunológico. Se dice que estas células interfieren con la proliferación epidérmica, pero aún hay controversias en cuanto al aumento o disminución de éstas, sin embargo la luz ultravioleta B depleta el número de éstas, pero este punto persiste en controversia (10,20).

GRANULOCITOS (PMNL).

Estas células han sido el foco de atención en la psoriasis, ya que estos aumentan considerablemente en todos los tipos de psoriasis, desde la forma pustular, hasta la vulgar; apareciendo en el infiltrado inflamatorio dérmico y en acúmulos epidérmicos en los microabscesos de Munro. Los granulocitos sanguíneos de pacientes con psoriasis activa presentan mayor fagocitosis y quimiotaxis y un aumento de la actividad citotóxica y adherente.

Además presentan alteraciones en su morfología, todo esto se supone que es secundario a complejos inmunes séricos, factores quimiotácticos epidérmicos activados por el complemento (1,22,23).

MONOCITOS

Forman parte del infiltrado inflamatorio y muestran aumento en la fagocitosis y en la actividad bactericida así como actividad citotóxica en psoriasis activa y al igual que los granulocitos se piensa que su actividad es secundaria a alguna influencia sérica (1) (23).

FIBROBLASTOS.

Sigue en discusión en cuanto al papel de fibroblastos activos en la enfermedad. En cultivos de tejidos de pacientes psoriásicos se observó la hiporprolife-

ración de los fibroblastos demostrando un comportamiento anormal (25).

LA DERMIS.

En la psoriasis se ha comprobado que tanto la epidermis como la dermis, responden al fenómeno isomórfico, se ha demostrado una sutil disminución en los entrecruzamientos de las fibras colágenas y un gran contenido de glicosaminoglicanos y también sea responsable de el aumento en la excreción urinaria de catabolitos mesenquimales, hidroxiprolina y ácido urónico (26).

MICROCIRCULACION.

Los vasos capilares se presentan dilatados y tortuosos antes de que ocurra la hiperplasia y puede ser un signo que preceda a la lesión inicial, y el fluido sanguíneo como linfático aumenta casi al doble que en la piel sana. Observaciones ultraestructurales muestran alteraciones en los capilares venosos más que en los arteriales. Y se cree que de no haber aumento anormal en la microvasculatura, no habría hiperplasia epidérmica (27).

LINFOCITOS T.

Se apoya últimamente una interacción entre la inmunidad humoral y la celular para crear los diferentes tipos de psoriasis y su cuadro clínico.

Algunos de los autores apoyan la disminución de linfocitos T supresores y que esto puede modificarse a medida que se administra tratamiento al paciente y que se demostró la presencia de un factor sérico que inhibe la formación de rosetas y esto va relacionado con la extensión de la enfermedad (28) (29).

d) ANORMALIDADES METABOLICAS.

Se ha considerado como un segundo sistema mediador en la patogenia de la psoriasis, considerando estas alteraciones como mediadores en la proliferación y diferenciación celular.

NUCLEOTIDOS CICLICOS.

Todavía es una controversia la acción del AMPc en la psoriasis. El AMPc (3,5-AMP) es un nucleótido que desempeña un papel único en la acción de muchas hormonas. Su concentración puede ser aumentada o disminuida por acción hormonal; el efecto varía dependiendo del tejido. Sin embargo la acción directa de una hormona sobre la adenilciclase purificada (la enzima responsable de la síntesis del AMPc a partir del ATP) ha sido difícil de demostrar. La hormona actúa en sitios receptores específicos de las diferentes membranas celulares, los cuales, a su vez activan a la ciclase.

Se cree que en la epidermis psoriática el AMPc está disminuido o que existe un defecto en el sistema AMPc (1,6,30).

Se ha tratado de comprobar en pacientes que usan drogas que inhiben al AMPc y a la vez exacerbaban la psoriasis como la papaverina y el Litio (30).

Bloqueadores B Adrenérgicos. Se han estudiado las manifestaciones dermatológicas debido a que tienen un uso más liberal en otras especialidades. Se efectuó un análisis de pacientes psoriáticos que se les administraba beta -bloqueadores en los cuales se ha notado una exacerbación de la psoriasis y se cree que es debido a que estos fármacos disminuyen al GMPc a nivel de la epidermis psoriática (31).

ACIDO ARAQUIDONIDO (AA)

Es un ácido graso esencial, insaturado y es el precursor de las prostaglandinas, ácidos eicosatetraenoico (HETE) y leucotrienos, todos estos mediadores inflamatorios.

Tanto el ácido araquidónico, las prostaglandinas E2, F2, HETE y leucotrienos están elevados en lesiones de psoriasis (32).

Estos intermediarios pueden estimular al GMPc e inhibir la enzima adenil ciclase la cual forma AMPc, los leucotrienos son potentes quimioatrayentes de los

polimorfo nucleares y ésta síntesis es catalizada por la enzima 5-lipoxigenasa. Sin embargo el papel del (AA) no es necesariamente primario para la producción de psoriasis (1,32).

PROTEASAS Y ANTI-PROTEASAS.

La demostración de aumento de la actividad de las proteasas en las lesiones de la psoriasis implica a este sistema como mediador potencial de muchos hallazgos en la psoriasis, ya que se reconocen como importantes reguladores de la proliferación celular, se dice que también generan mediadores inflamatorios a través de la cascada del complemento (6).

El activador del plasminógeno, varias catepsinas y sus inactivadores anti proteasas ejemplo la alfa anti tripsina, intervienen en la re proliferación y diferenciación de la epidermis. La catepsina I es un activador de los polimorfo nucleares ya que activa al complemento y atrae a los PMNL (32,35,1). Algunos autores sugieren que hay una pérdida del equilibrio en la psoriasis, y que el defecto inhibidor se encuentra relacionado con el sistema monocito-célula de Langerhans.

POLIAMINAS.

Se dice que también se encuentran relacionados con la proliferación celular y que en los estados hiperpro-

liferantes se encuentran aumentadas. En pacientes psoriáticos se encuentra elevadas tanto en piel afectada como en la no afectada. Los niveles de putrescine y spermidine están aumentados y la enzima limitante para la biosíntesis de las poliaminas, la ornitín decarboxilasa tiene una actividad elevada en casos de hiperplasia inducida de la epidermis (35,6, 1).

ALDOSTERONA.

Se dice que en la psoriasis hay factores humorales que la modulan, sin tener otra etiología primaria. Esto se ha propuesto para la aldosterona, ya que se han encontrado niveles elevados en el plasma de pacientes psoriáticos vírgenes de tratamiento corticoesteroides. Experimentalmente en ratones timectomizados se ha provocado un fenómeno de Köbner y un Köbner reverso sugerido por factores humorales (1).

DEHIDROEPIANDROSTERONA.

Se ha demostrado una deficiencia tanto intra como extra celular de la dehidroepiandrosterona la cual fué demostrada provocando la activación del ciclo pentosa-fosfato. La deficiencia es causada por el aumento intracelular de la enzima 17 beta-hidroxisteroid-deshidrogenasa, esto dá como resultado el incremento en la formación de androstendiol, el cual es

incapaz de inhibir a la glucosa-6-fosfato. Sumando la penetración deficiente de los esteroides a través de la membrana eritrocitaria hace que la deficiencia intracelular de dehidroepiandrosterona aumente aún más. Los efectos de la deficiencia de la dehidroepiandrosterona se refleja en alteraciones en la regulación humoral de las células en crecimiento y proliferación de pacientes psoriáticos (34).

CALCITRIOL.

Estudios recientes mostraron que el calcitriol (1,25 dihidroxyvitamina D3) una hormona calcitrófica regula la diferenciación terminal de las células basales de los queratinocitos epidérmicos. Se administró vitamina D3 tópica y oral observándose buenos resultados y una correlación negativa entre la severidad de la psoriasis y los niveles séricos basales del 1 alfa, 25dihidroxyvitamina D y no con otro tipo de derivado de la vitamina D.

Concluyendo que el 1,25-dihidroxyvitamina D endógena interviene en el desarrollo de esta patología, (34) y que su disminución aumenta la severidad de la psoriasis.

HIPOCALCEMIA.

Se ha observado que en pacientes a los cuales se les ha provocado un estado de hipocalcemia debido a

una paratiriodectomía accidental, se ha aumentado y precipitado un estado psoriático.

Se menciona que el hiperestrogenismo que cursa en el embarazo disminuye el estado psoriásico, sin embargo se cuestiona al efecto estrogénico sobre las lesiones. También hay un estado de "tolerancia inmunológica" en el embarazo, ya que como se mencionó anteriormente la mejoría puede ser total aunque después del parto se produce una tendencia a la exacerbación (1,3).

e) MECANISMOS DESENCADENANTES.

La psoriasis es una enfermedad de toda la piel, la cual se hace clínicamente evidente cuando una lesión psoriática aparece seguida de un mecanismo desencadenante sobre la piel asintomática del paciente psoriático. Aún cuando no todas las biopsias tomadas de piel asintomática muestran hallazgos patológicos de psoriasis.

La evolución de una placa psoriática puede ser el reflejo del desarrollo desde una fase no visible de una placa psoriática ya sea en la fase de prepsoriasis, psoriasis latente en la cual las lesiones se hacen aparentes iniciando como máculas, éstas a su

vez en pápulas las cuales coalescen formando placas, o en una psoriasis en fase residual (36,37).

Se entiende como estado prepsoiriásico a la persona con el genotipo para la enfermedad que aún no ha encontrado los factores desencadenantes que producirán la enfermedad clínicamente (1,37).

f) REACCION DE KOEBNER.

También llamado fenómeno isomórfico. Es la aparición de lesiones típicas de psoriasis en los asientos de lesiones en la piel aparentemente normal. Es éste un aspecto característico de la enfermedad que explica el porqué de la aparición frecuente de placas psoriáticas típicas sobre cicatrices de operaciones y quemaduras (38), piquetes de insectos, reacción a fármacos, presión, etc.

En ocasiones la placa inicial está sobre la localización de un trauma semejante. En presencia de lesiones de comienzo pueden producirse otras nuevas por el rascado de la piel.

Köebner describió esta reacción en 1872 observando a un paciente que 5 años después de desarrollar psoriasis fué mordido por su caballo, desarrollando lesio-

nes específicas en el sitio de la mordedura (6).

Esta reacción es directamente proporcional a la severidad de la enfermedad, sin embargo el fenómeno de Köebner no aumenta la severidad de la enfermedad (40).

Se reporta que la flora microbiana presente en la piel de los pacientes con psoriasis provocando una injuria cutánea y se desarrolla la reacción de Köebner (39).

Existen informes que sugieren que el trauma sobre las lesiones psoriásicas producirá la resolución de éstas. La desaparición de la psoriasis después de una injuria cutánea ha sido denominada reacción de Köebner inversa (6,40). La respuesta inversa no se producirá en los pacientes que ya han sufrido una reacción de Köebner positiva (1,6).

Es difícil determinar el tiempo transcurrido entre el trauma y el desarrollo de la psoriasis, por la dificultad para distinguir entre las etapas más tardías de la curación de la piel normal y la psoriasis franca. Se ha observado un lapso de hasta 5 años entre el trauma y la aparición del fenómeno de Köebner (6). Otros reportes indican que la reacción se presenta de

7 a 14 días después del daño a la piel (1), por lo que es difícil racionalizar la fisiopatología de tal reacción.

La incidencia de esta reacción va del 37 al 75% pero es muy variable (40). Ningún sitio del organismo es más susceptible que otro y el desarrollo de psoriasis en un área en respuesta a un trauma cutáneo aparentemente predice la respuesta en otra (6).

El fenómeno de Köebner se encuentra en otras muchas enfermedades cutáneas, tales como el liquen plano, liquen nítido, verruga plana, eritema multiforme, penfigoide buloso, vasculitis, liquen amiloide y se ha descrito en dermatitis eczematoides infecciosas (1,38).

INFECCIONES.

La frecuencia real de una infección que ocasiona una exacerbación, perpetuación o desencadenamiento de la enfermedad es desconocida ya que no existen estudios prospectivos. Hay autores que sustentan a las infecciones como desencadenantes mucho más comunes que lo que se cree y que el papel de la infección estreptococcica especialmente en la garganta provoca una psoriasis gutata aguda (1,6). En algunas ocasiones se ha visto una mejoría importante en pacientes tratados

con antibióticos para tratar en ese momento alguna infección estreptocócica (40).

FARMACOS.

Las drogas que se han asociado con la precipitación o exacerbación de la psoriasis incluyen el litio, los agentes bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos, los antimaláricos. Ha habido casos aislados de psoriasis post tratamiento con tetraciclina y posterior a la aplicación de gotas oftálmicas que contenían timolol (42). El empleo de altas dosis de corticoesteroides se ha reportado que activa a la psoriasis pustulosa. Los antiinflamatorios no esteroides como la indometacina se ha reportado como exacerbador de la psoriasis, aún cuando se necesitan estudios más controlados. Los mismos fármacos tópicos usados para el tratamiento de la psoriasis pueden causar irritación, fototoxicidad o hipersensibilidad resultando un fenómeno de Köebner (43). Como la psoriasis es una enfermedad compleja y su evolución es impredecible, es difícil efectuar un estudio clínico para corroborar los efectos de algunos fármacos sobre esta enfermedad (44).

ESTRES.

En el 30 al 40% de los casos, los pacientes refieren que su psoriasis empeora con el estrés (6). Aunque no

se ha detectado ningún trastorno o rasgo de la personalidad característico de la psoriasis. El aspecto antiestético de esta enfermedad es tal vez la que desarrolle alteraciones emocionales en el paciente, siendo más bien una consecuencia que una causa (2). En un estudio hecho posterior a la segunda guerra mundial, se observó que la enfermedad apareció o se exacerbó en soldados que habían tenido historia de un trauma craneocerebral, sugiriendo la intervención de neuropéptidos (sustancia P) que aumenta con el estrés y el trauma, lo cual hace que se liberen niveles mayores de adrenalina y disminuya el cortisol circulante. Sin embargo se sugiere seguir estudiando esta teoría (45).

5. CUADRO CLINICO

Las lesiones elementales son: una mancha eritematosa con escama de forma y extensión variable. Lo más característico es la escama que la cubre; de color blanquecino, nacarada, adherente, constituida por finísimas láminas micáceas superpuestas, puede recubrir la totalidad de la mancha psoriásica, ocupar tan sólo su centro, o más raramente ser invisible antes de explorar y rascar la lesión (1,2,5).

Todo esto como resultado de la hiperproliferación epidér-

mica y de la queratinización incompleta (46).

La rascadura dermatológica siguiendo la técnica de Brocq, hace patentes los tres signos característicos de la psoriasis: las lesiones se vuelven más blanquecinas, revelando la existencia de una escama, incluso en aquellas lesiones en las que aparentemente sólo existía una mancha eritematosa. Al continuar la rascadura con la cucharilla, ésta desprende gran cantidad de finísimas escamas pulverulentas. El blanqueamiento de la escama y la obtención de este abundante material se conoce como "signo de la bujía" o de "la mancha de cera" porque el aspecto es el mismo que si se rasca una gota de cera seca. Si se prosigue la rascadura, tras de haber insistido, bruscamente se desprende una película fina y transparente que se denomina membrana de Duncan-Bulckley. Bajo esta membrana queda una superficie húmeda y brillante en la que aparecen, en puntos aislados, pequeñas gotas de sangre; es el signo del "rocío hemorrágico o sangrante", o signo de Auspitz.

Este signo es una característica diagnóstica específica de la lesión eritroescamosa de la psoriasis. El signo no está presente en la psoriasis inversa o pustulosa y puede ayudar a diferenciar la psoriasis de otras afecciones cutáneas de morfología similar (6).

La mancha eritematosa sobre la que reposa la escama que se ha descrito, es de color rosado o rojo congestivo y sus bordes suelen ser muy precisos, con transición brusca a la piel sana. Al tacto, puede percibirse alguna infiltración. Con frecuencia, la lesión se halla rodeada de un halo blanquecino de un par de milímetros de ancho que la circunscribe; es el halo de Woronoff, que se ha sugerido como una reacción mediada por un inhibidor endógeno de la síntesis de prostaglandinas (1,6).

Todos los elementos, al desaparecer, suelen dejar tras de sí hipocromias o hiperocrómias transitorias.

a) ALTERACIONES UNGUEALES

Aunque las uñas de la mano a veces están afectadas antes de que aparezcan amplias lesiones generalizadas, en el 15% de los enfermos que presentan lesiones psoriáticas definidas en las uñas, se hallan lesiones de pequeño tamaño también en codos o rodillas. En unos pocos y raros casos, se dice que las lesiones ungueales preceden a las lesiones cutáneas generalizadas en hasta varios años (47).

Algunas de las deformidades ungueales más abigarradas muestran a veces una afectación mínima alrededor de las manos.

En la uña psoriática se encuentra:

1. Hipertrófia del lecho ungueal, localizada o generalizada. Que dá a su vez un engrosamiento y deformación de la lámina ungueal.
2. Una retención de los núcleos en las células de la lámina ungueal (paraqueratosis). Ello ocasiona a veces la aparición de áreas debilitadas o moteadas en la lámina y la pérdida de la lúnula en láminas relativamente normales.
3. La presencia de depresiones puntiformes ("pitting") en la lámina ungueal. Parece que estas depresiones tienen su origen en un área de reblandecimiento formada por grupos de células paraqueratóticas. Estas últimas células van desapareciendo dejando estas depresiones y hoyuelos que a veces adoptan la forma de erosiones puntiformes.
4. Una onicolisis, a veces generalizada y otras muy localizada al extremo distal o a un lado de la uña. En ocasiones la presencia de una mínima área de onicolisis lateral con unas pocas depresiones puntiformes, constituyen los únicos signos ungueales de la psoriasis.
5. Renovación acelerada de las uñas. En la epidermis normal, a las células de la capa basal les lleva un tiempo de 3 a 4 semanas alcanzar la superficie y convertirse en células escamosas. En la psoriasis el tiempo en que estas mismas células llegan a

la superficie es de 3 a 4 días. Debido a esta aceleración en siete u ocho veces de la migración celular, no hay tiempo para que tenga lugar una queratinización normal uniforme. Así, una rápida progresión de las células, alcanzando la superficie en zonas psoriáticas, significa que éstas presentan aún su núcleo. En ocasiones esta renovación acelerada de la uña no es completa, sino que ocurre por zonas. Ello permite la infección y la aparición de microabscesos llenos de leucocitos polimorfonucleares y son las llamadas uñas psoriáticas pustulosas (47,48).

En un mismo paciente podemos encontrar muchos grados de lesiones ungueales en la psoriasis, desde una onicolisis, lateral o distal, a un desprendimiento total de la uña por su renovación acelerada. Otras lesiones también observadas en este proceso son un aumento notable de espesor de la uña, una excesiva curvatura de la misma y una infección secundaria producida por hongos (47).

b) ALTERACIONES BUCALES.

Se dice que la lengua geográfica y la lengua figurada fisurada pueden ser las manifestaciones orales en psoriasis principalmente la forma pustular generali-

zada, las tres patologías representan una herencia poligenética, se han descrito casos familiares en los cuales se presenta la lengua fisurada, geográfica y lesiones de psoriasis pustular generalizada (49). Por lo que en algunos artículos se afirma que la estomatitis geográfica es la representación de la psoriasis en la mucosa oral (50). También se encuentra más frecuentemente en la forma exfoliativa de la enfermedad. Clínicamente las lesiones se representan como placas demarcadas o lesiones anulares con colores que varían desde el gris hasta el blanco (6).

c) FORMAS CLINICAS.

Es clásico distinguir modalidades de psoriasis según el aspecto morfológico de las lesiones, sin embargo estas pueden variar de un momento a otro en su forma, tamaño, número y grosor de la escama. Se habla así de diferentes formas clínicas:

PSORIASIS EN GOTAS O GUTTATA:

Cuando los elementos que constituyen la erupción son pequeños, redondeados, como salpicaduras, se dice que esta forma se asocia a infecciones por estreptococo beta-hemolítico (6,7).

PSORIASIS ANULAR.

Si las placas presentan tendencia a la curación central y tienen forma de anillo.

PSORIASIS CIRCINADA O GYRATA.

Cuando se constituyen formaciones caprichosas caracterizadas por un borde activo ondulado y una curación central (1,7).

PSORIASIS EN PLACAS O VULGAR.

Cuando los elementos son de mayores dimensiones y llegan a tomar formas geográficas.

PSORIASIS OSTRACEA.

Son por lo regular placas antiguas, engrosadas, correosas y aparecen cubiertas con laminillas de escamas, que les dan un aspecto exterior parecido a la concha de una ostra (38).

PSORIASIS FOLICULAR.

Las lesiones están compuestas por escamas delgadas que se localizan en los folículos pilosebáceos.

PSORIASIS DISCOIDEA.

En la que no se produce la involución central y persisten las placas sólidas.

PSORIASIS RUPIOIDE.

En que las lesiones crustáceas que se producen se parecen a la rupia sifilitica.

SEGUN LA LOCALIZACION:

PSORIASIS DE LA PIEL CABELLUDA.

Las lesiones no producen alopecia, son pruriginosas y pueden ser confundidas con las del eczema seborreico. Igual sucede en el conducto auditivo, en donde las escamas son muy abundantes y pitiriasiformas.

PSORIASIS PALMAR Y PLANTAR.

Tal vez es mucho más frecuente de lo que se cree, y es muy probable que numerosos casos diagnosticados como eczemas queratósicos palmares o plantares, sean en realidad psoriasis no reconocidas como tales (37). Las lesiones son eritematoqueratósicas, con límites menos precisos; existen grietas y fisuras más o menos profundas, la yema de los dedos se descama por lo que los pacientes suelen arrancar fragmentos córneos de dicha zona así como de la región periungueal.

Hay que hacer el diagnóstico diferencial con dermatitis de contacto por guantes de goma, detergentes, etc..

PSORIASIS EN EL GLANDE.

Suelen presentarse en forma de manchas eritematosas pequeñas, múltiples, rosadas o rojas, de superficie brillante, que pueden recordar ciertas sifilides o las pápulas del liquen plano (4).

PSORIASIS INVERTIDA.

Se localiza en las superficies flexurales adquiriendo una morfología atípica; grandes superficies de color rojo muy congestivo, brillantes, húmedas, limitadas por un collar de descamación, sobre las que pueden hallarse residuos blanquecinos. Dichas lesiones, que se observan en axilas, regiones submamarias, ombligo y regiones inguinoperianales, suelen acompañarse de multitud de pequeños elementos puntiformes o "en gota" en la piel vecina.

El aspecto clínico recuerda aquí, ciertos eczemas seborrêicos, dermoepidermitis microbianas o por levaduras de los pliegues; en realidad no es raro, dada la maceración de las lesiones por el roce continuo que estas psoriasis de los pliegues se eczematizan. (1,3,6).

d) EVOLUCION

El curso de la psoriasis es inconstante. Puede empe-

zar en el cuero cabelludo o en las caras extensoras de los codos y permanecer localizada o desaparecer en unas semanas. En general, la psoriasis evoluciona por brotes que a veces presentan un ritmo estacional. Sin embargo, el paciente psoriático raramente se considera "curado" ya que la evolución es muy caprichosa y los períodos de remisión son muy variados. Varios autores describen a la psoriasis como una enfermedad crónica que tiende a agudizarse, en algunas ocasiones se considera estable, otras veces es eruptiva (en gotas) y en otras ocasiones se comporta de una manera muy inestable.

Las lesiones se irritan con facilidad, aún las crónicas y cuando sucede son propensas a extenderse mediante la formación de satélites o nuevas placas en otras regiones, si el tratamiento no es adecuado el resultado puede ser una dermatitis exfoliativa generalizada (1,4,6,38).

e) **FORMAS CLINICAS SEVERAS:**

ERITRODERMIA PSORIASICA.

En los casos difusos de larga duración, puede desarrollarse una eritrodermia. En algunos casos suele ser la primera manifestación de la enfermedad, aún en niños y es cuando el diagnóstico de eritrodermia

secundaria a una dermatosis puede ser difícil. Para ello es preciso buscar en las zonas de piel menos afectadas la lesión elemental de la psoriasis, que se ha enmascarado por la eritrodermia (2).

La eritrodermia psoriásica se distingue de otros tipos de eritrodermia por la carencia de prurito y por la falta de linfadenopatías. Los aspectos histológicos pueden ser típicos de la psoriasis (38).

Se encuentra afectada toda la superficie cutánea, y no respeta la cara (51). Aunque están presentes todos los síntomas de psoriasis el eritema es la característica más saliente y la descamación habitualmente es menos severa en comparación con la psoriasis estacionaria crónica.

La eritrodermia psoriásica puede tener diversos grados de actividad patológica, presentarse súbitamente como eritema generalizado o evolucionar gradualmente desde una psoriasis crónica en placas a una fase exfoliativa generalizada (6). También se ha dicho que es el resultado de algunos tratamientos corticoesteroides, PUVA, antralina, UVB y se traduce como un fenómeno de Köebner generalizado (53).

La inflamación dérmica persistente altera la termore-

gulación, el equilibrio hemodinámico, la absorción intestinal y el metabolismo de las proteínas y el agua.

La pérdida de calor corporal está incrementada, llegando en ocasiones a la hipotermia produciéndose un aumento en la actividad metabólica compensatoria para producir calor pero a base del catabolismo tisular y a veces muscular. Al mismo tiempo la piel eritrodérmica es hipohidrótica o anhidrótica y provoca una oclusión intraepidérmica del ducto sudoríparo, por lo tanto la piel está roja y con mayor temperatura, hay aumento en la evaporación de agua a nivel percutáneo, por daño a la barrera epidérmica.

Hay aumento del flujo sanguíneo y volumen sanguíneo por lo que el gasto cardíaco también aumenta por lo que lleva al paciente a una hipertensión, anemia y en ocasiones daño a nivel valvular. Se presenta una mala absorción a nivel intestinal (enteropatía dermatogénica) pero aún falta confirmar las alteraciones a nivel intestinal en esta entidad (54).

La pérdida de proteínas se presenta a través de la descamación excesiva que puede ser hasta de 50 gramos, lo que también origina hipotermia al paciente y anemia feropénica. La barrera epidérmica por lo tanto

está alterada y pueden ser presa fácil de infecciones por diferentes agentes.

PSORIASIS PUSTULOSA.

Las placas psoriásicas típicas se recubren con pequeñas pústulas. Esta alteración precede algunas veces a la aparición de la dermatitis exfoliativa generalizada. Otro tipo de pustulosa, es la descrita por Barber que afecta las palmas de las manos y plantas de los pies. Por lo tanto la psoriasis pustulosa se divide en:

1. Psoriasis pustulosa localizada y
2. Psoriasis pustulosa generalizada.

PSORIASIS PUSTULOSA LOCALIZADA.

Esta a su vez presenta dos condiciones distintas: La psoriasis pustulosa palmoplantar de Barber y la acrodermatitis continua de Hallopeau.

En ambas hay ausencia de síntomas sistémicos (6). Por lo regular es crónica y resistente al tratamiento.

En la histopatología se reconoce a la pústula esponjiforme de Kogoj Lapierre (55). Es una pústula intraepidérmica, con numerosos polimorfonucleares, puede ser uno o multilocular. La pústula se asienta por lo

general en una epidermis que presenta todos los signos histológicos de la psoriasis.

Usualmente esta entidad inicia sin ninguna provocación obvia. Se dice que los focos sépticos a distancia pueden ser el gatillo disparador. Sin embargo, al resolver estos focos infecciosos la psoriasis no cede. También sustancias aplicadas localmente o en manera oclusiva la pueden desencadenar. Se ha asociado con algunos fármacos como litio, sulfas, iodo, ácido acetil salicílico, inmunoterapia y en el embarazo.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con tiña e ides y con eczema de manos y pies.

PSORIASIS PUSTULOSA GENERALIZADA.

Dentro del capítulo de la psoriasis pustulosa, este tipo también llamado de Von Zumbush, es de los más graves y algunas veces fatales, con síntomas constitucionales.

Es considerado como el tipo más grave de la psoriasis por la posibilidad de grave ataque sistémico, como puede ser una hepatitis. Los casos típicos tienen antecedentes de psoriasis y a veces de artritis reumatoidea.

El comienzo es brusco, con producción de pus en la zona periungueal, en las palmas de las manos y en las placas psoriásicas. Antes de que aparezca la erupción generalizada se observa un eritema a nivel de las zonas de flexión, al que sigue un eritema generalizado y la aparición de nuevas pústulas. El prurito y el intenso ardor son considerablemente molestos. Hay fiebre y se desarrolla un olor fétido. Las pústulas se secan formando unas costras amarillo parduzcas sobre una superficie pardo rojiza y brillante. Algunas de las lesiones son placas típicas de psoriasis vulgar.

Las lesiones a nivel de las mucosas son frecuentes en la lengua y resto de la boca (49). En los labios se produce una descamación roja y en la lengua y boca se observan ulceraciones.

Los ataques repetidos sobre una misma topografía pueden culminar con pérdida del órgano. Ejemp. a nivel de falanges distales.

Los ataques suelen ser frecuentemente acompañados de sensación de quemadura, asociado a fiebre alta, leucocitosis, escalofríos, malestar general y poliartalgias. Posteriormente la psoriasis que se había manifestado tranquila se torna eritematosa y aparecen

pústulas milimétricas sobre las placas anteriores y sobre la piel aparentemente sana, tiene predilección por regiones flexurales, genitales, dedos de las manos y uñas (región ungueal).

La enfermedad es cíclica, asociada con la curación total de las pústulas y posteriormente con la inexplicable exacerbación (56).

La histología es característicamente la misma a la forma localizada con una pústula esponjiforme en epidermis alta, alrededor se observa paraqueratosis y elongación de los procesos interpapilares y un infiltrado de linfocitos y neutrofilos en dermis superior, además con migración de los neutrofilos de dermis hacia epidermis.

Las placas psoriásicas pueden coalescer al igual que las pústulas formando así lagos de pus. El prurito es importante y se intensifica al momento en que la dermatosis también se intensifica. Esta entidad puede llevar al paciente a la muerte.

ARTRITIS PSORIASICA.

La artritis ocurre en aproximadamente el 5 al 10% de pacientes con psoriasis (57). Es rara en adolescentes y aún más rara en niños, sin embargo puede presentar-

se a cualquier edad. Al parecer el sexo femenino se afecta más frecuentemente que el masculino y el pico máximo de aparición es entre los 30 y 50 años de edad.

El curso y la patogénesis de la enfermedad son desconocidas. Afecta principalmente a las articulaciones distales, principalmente a las interfalángicas de manos y pies. En la fase aguda la articulación alterada presenta enrojecimiento, dolor y edema, el edema frecuentemente incluye a la articulación yuxtal.

La deformidad y la destrucción ósea ocurre con osteoporosis y el acortamiento de la parte distal de la falange alterada. A medida que la lesión progresa se observa reabsorción ósea. En el examen radiológico se observa una deformidad en "punta de lápiz" o "lápiz en copa". Todo esto se puede acompañar con sacroilítis y espondilitis anquilosante pero se ven como manifestaciones menores en la artritis psoriásica.

Las lesiones de la piel psoriática de pacientes con artritis son iguales a la de los pacientes que no manifiestan alteraciones articulares, y no hay relación entre la severidad de la enfermedad cutánea y el desarrollo de la enfermedad articular. Las lesiones

dérminas usualmente preceden a la enfermedad articular. A veces por años.

Las alteraciones ungueales propias de la psoriasis se ven más frecuentes en pacientes con psoriasis articular.

La artritis psoriásica simula la artritis reumatoidea sin embargo, la primera es una artritis seronegativa, generalmente poliarticular con predilección de las pequeñas articulaciones de manos y pies (1,6,36,57).

Clasificación de artritis psoriásica según Fitzpatrick.

1. Artritis confinada en las articulaciones interfalángicas distales asociadas con psoriasis.
2. Artritis atrófica asociada con psoriasis con remisiones sincrónicas y recaídas de modificaciones cutáneas y articulaciones.
3. Artritis consecutiva a psoriasis incontrolada de larga evolución.
4. Artritis atípica acompañando a psoriasis atípica.
5. Artritis destructiva severa asociada con psoriasis
6. Psoriasis y artritis reumatoidea coincidentes.
7. Psoriasis asociada con poliartritis erosiva y habitualmente una prueba serológica negativa para el factor reumatoideo.

Características radiológicas en la artritis psoriásica:

1. Compromiso de la articulación interfalángica distal con erosión y expansión de la base de la falange terminal.
2. Osteolisis falángica terminal, específicamente del hallux.
3. Artritis mutilante con una imagen de lápiz en copa
4. Oligoartritis.
5. Sacroileítis.
6. Compromiso espinal; pueden estar presentes síndromos sin sacroileítis.

f) DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la psoriasis se hace fácilmente en base a los hallazgos clínicos, solamente en ocasiones menos frecuentes, se tendrá que hacer en combinación con un estudio histopatológico.

Las dificultades surgen cuando la actividad de la psoriasis es cambiante, por ejemplo, cuando se desarrolla en fase eruptiva, pustulosa o eritematosa o cuando se complica con otras patologías.

La psoriasis tiene que ser diferenciada de la dermatitis seborréica, pitiriasis rosada, liquen plano,

eczema sifilide psoriasiforme, pitiriasis liquenoide y varioliforme, candidiasis, tiña, carcinoma espinocelular in situ y enfermedad de Paget.

DERMATITIS SEBORRÉICA.

En la dermatitis seborréica, aunque la piel cabelluda está invadida, hay una predilección por las cejas, surco nasolabial y regiones retroauriculares, región esternal y superficies de flexión. Las escamas en la psoriasis son secas, blancas y brillantes, mientras que en la dermatitis seborréica son grasosas y sin brillo. Al separar las escamas en la psoriasis hay un resumamiento sanguíneo de los capilares (signo de Auspitz), lo cual no sucede en la dermatitis seborréica.

PITIRIASIS ROSADA.

Se localiza en la parte superior de los brazos, tronco y muslos, y la duración es asunto de semanas. Hay placas ovales, de color rosado, que muestran en su parte central un arrugamiento de la epidermis y una descamación muy fina. El comienzo con la placa heráldica y la tendencia de las lesiones subsiguientes a ordenarse de modo que sus diámetros más largos sean paralelos con la dirección de las costillas, facilita habitualmente la distinción entre ambas.

LIQUEN PLANO.

El liquen plano se localiza principalmente en las caras flexoras de los antebrazos y de las muñecas, y en la crestatibial y los tobillos. Las placas provocan prurito y están engrosadas. El color violáceo se encuentra a menudo acentuado; pero otras veces las placas adquieren un color pardo sucio y entonces sólo se distinguen de la psoriasis mediante un exámen muy minucioso, que revela la descamación no es micácea y que hay pápulas de liquen en el borde de la placa.

ECZEMA.

En este síndrome la distribución no es habitualmente sobre las superficies extensoras de los codos y de las rodillas, y se encuentra exudación y una ligera descamación grisácea acompañada de prurito.

SIFILIDE PÁPULO ESCAMOSA.

Son pápulas cubiertas de una escama blanquecina que hace pensar en psoriasis, pero el exámen minucioso hace identificar a la pápula que no aparece en la psoriasis (2). La sifilide psoriasiforme afecta las palmas de las manos y las plantas de los pies, así como el tronco. Las pruebas serológicas son positivas y se encuentra adenopatía general, placas mucosas, condilomas y otros síntomas de sífilis secundaria.

DERMATITIS CRONICA.

Es seca y por lo tanto constituida por liquenificación sobre un fondo eritematoso y con costras hemáticas. Los procesos pruriginosos crónicos terminan en este estado (2). La diferencia se hace en base a su evolución.

PARAPSORIASIS EN GOTAS.

Son pápulas de color rojo parduzco, con descamación central difícil de desprender. Hay que diferenciarla a veces por medio de la biopsia.

PITIRIASIS RUBRA PILARIS.

Es una enfermedad crónica de la piel caracterizada por pápulas foliculares pequeñas y placas escamosas rosadoamarillentas diseminadas. Las pápulas constituyen el rasgo diagnóstico más importante (1,6).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA
PSORIASIS

TIPO DE PSORIASIS	Eczema numular.
Tipo crónico en placas:	Micosis fungoide (etapa de placa). Tiña del cuerpo.
Guttata	Pitiriasis rubra pilaria Pitiriasis rosada Pitiriasis liquenoide y varioliforme Sífilis tipo psoriasiforme.
Eritrodermia	Dermatitis atópica. Síndrome de Sézary. Erupción por drogas.
Intertriginosa	Candidiasis Dermatitis por contacto.
Ungueal	Tiña ungueal Onicodistrofias secundaria a trauma, perionixis, etc.)
Piel cabelluda y cara	Dermatitis seborréica.
Genital	Carcinoma espinocelular in situ.
Otros reportes	Enfermedad de Bowen. Enfermedad de Paget.

6. HISTOPATOLOGIA

El aspecto microscópico de esta enfermedad suele ser característico, y el cuadro histológico se aprecia tanto en el centro de las pápulas aún incipientes o cerca del margen de las placas que avanzan. Los puntos histológicamente importantes son:

1. Elongación regular de los procesos interpapilares con engrosamiento en su porción inferior.
2. Elongación y edema de las papilas.
3. Adelgazamiento relativo de las porciones suprapapilares del estrato espinoso, con presencia ocasional de una pústula espongiiforme.
4. Ausencia de células granulosas.
5. Paraqueratosis.
6. Presencia de microabascosos de Munro.
7. Infiltrado inflamatorio principalmente de células mononucleares en dermis superior y entre las papilas.

De todo lo antes enumerado solamente la pústula espongi-

forme es verdaderamente diagnóstica de psoriasis. Cabe mencionar que en este cuadro existe la presencia de innumerables mitosis, y que los puntos sangrantes que se producen por el rascado suave de la piel y clínicamente se traducen como "signo de Auspitz", corresponden a los vértices de las papilas y presentan los siguientes cambios histológicos.

1. Paraqueratosis.
2. Edema intracelular de los queratinocitos de la epidermis suprapapilar.
3. Dilatación de los capilares de la porción superior de las papilas.

La psoriasis eruptiva guttata, especialmente cuando tiene apenas pocos días de evolución, presenta algunas diferencias en comparación a la psoriasis en placas principalmente por:

1. Presenta una hiperplasia epidérmica menos marcada y los procesos interpapilares se encuentran apenas aumentados, puede haber espongiosis localizada en los extremos de las papilas dérmicas. Ausencia de la capa granulosa (55,58).
2. Se agrega líquido intercelular desde los extremos de las papilas hacia la epidermis, junto con acúmulos de

neutrófilos. Estas células migran a través de la membrana basal individualmente y algunas se agregan en la capa subcórnea en las áreas suprapapilares formando pústulas subcórneas. Presencia de eritrocitos extra basados en las áreas suprapapilares (6).

7. TRATAMIENTO

En cuanto a la terapéutica en la psoriasis se han propuesto un sinnúmero de medicamentos, algunos usados empíricamente, ya que hasta la fecha no se ha descubierto un fármaco curativo. Cuando la etiopatogenia es desconocida la terapéutica también. Se han ensayado medicamentos que sólo en ocasiones benefician al paciente lejos de curarlo, todo esto es frustrante para el dermatólogo al ver que las recaídas casi siempre son frecuentes.

Es por lo que en las últimas décadas se han desarrollado diversos esquemas terapéuticos tanto tópicos como sistémicos, aunque las drogas empleadas varían sustancialmente en su química, vía de administración y modo de acción.

Sería interminable citar todas las sustancias que se han utilizado en el tratamiento de la psoriasis, por lo que sólo se hará mención de las más empleadas hoy en día.

No basta ensayar múltiples y sofisticados tratamientos,

ya que debemos buscar que estos nos ofrezcan ciertas ventajas como:

- Bajo costo.
- La facilidad de la técnica.
- En la mayoría de los casos, el poderse realizar ambulatoriamente (60).

Según varios autores el tratamiento de la psoriasis se hace en tres fases:

1. Combatir la descamación (queratolíticos).
2. Antipsoriáticos en sentido estricto (antimitóticos, antiflogísticos, PUVA, etc.). Sin olvidar el tratamiento cutáneo externo.
3. Tratamiento ulterior particularmente importante, medidas terapéuticas en los intervalos asintomáticos (59,60).

Sin embargo, el primer paso debe ser el tratar de eliminar la causa que desencadenó el cuadro psoriásico, aunque a veces esto es imposible. El segundo, explicar y hacer entender la enfermedad al paciente y el tercero, tranquilizar al paciente y a su familia, y en ocasiones a jefes y compañeros de trabajo en cuanto a su no contagiosidad. Posteriormente se dará el tratamiento más adecuado para su tipo de psoriasis y tiempo de evolución. Podemos decir que el tratamiento de esta enfermedad requiere ser perso-

nalizado al enfermo y sus necesidades.

Se deberá hacer una historia clínica minuciosa, así como una buena exploración física para descartar focos infecciosos y otra enfermedad intercurrente.

En caso de que el paciente presente afección emocional importante se deberá solicitar la ayuda adecuada y especializada para apoyarlo y si es necesario, iniciar el manejo de fármacos tranquilizantes.

1) TRATAMIENTO TOPICO

a) Emolientes e hidratantes

Se aconseja usar sustancias que lubriquen y que contengan agua, ya que a la vez de refrescar, humectan y forman una película protectora sobre la piel enferma, así se previene la resequedad excesiva, la formación de grietas o fisuras y a veces sólo con estas medidas el prurito disminuye importantemente.

Se recomienda suspender el uso de jabones que resequen más y agreden la piel, sustituyéndolos por aceites para baño o lociones dermolimpiadoras suaves. Esto puede evitar el fenómeno de Köebner.

b) Queratolíticos

Es el ácido salicílico el agente queratolítico más

usado para la remoción de tejidos hiperqueratósicos gruesos y duros.

Se dice que en bajas concentraciones 3-5% normaliza la queratinización alterada. Por ello, su adición al alquitrán aumenta la capacidad de éste para combatir las anomalías de queratinización, hiperplasia epitelial e infiltración dérmica.

Usado en altas concentraciones 20-40% penetra profundamente en la piel (pudiendo producir incluso citólisis o desintegración de las células vivas), ya que solubiliza al cemento intercelular que forma parte de la escama en el estrato córneo (61,62), y por esta razón se le usa para intensificar la acción de otros medicamentos. Tiene además un efecto antimicrobiano casi equivalente al fenol (60).

Una explicación que se dá para la acción queratolítica del ácido salicílico, consiste en considerar que se acumula agua en el estrato córneo, la cual extrae parte del ácido salicílico de la pomada y reduce el pH a un Ph bajo, el epitelio cornificado absorbe más agua que en un pH normal y se macera. En esta forma el ablandamiento del tejido se debería principalmente a la hidratación tisular. Esta acción aumenta aún más cuando se aplica en forma oclusiva (63).

c) Alquitranes

Los alquitranes o breas en dermatología son usados como agentes reductores.

Son mezclas químicas complejas producidas por destilación seca de vegetales como maderas de enebro, abedul, pino, haya; minerales como arcillas bituminosas (ictiol, tumenol) que se obtienen de formaciones rocosas que contienen residuos fósiles de peces. Alquitranes del petróleo (naftalan) y hulla (64,65).

Alquitrán de hulla: se caracteriza por ser un líquido viscoso, de color negro o pardo oscuro, sabor amargo, olor suigeneris; más pesado que el agua, en la que es insoluble y de acción alcalina (64).

Su principal función es que reduce la proliferación epidérmica anormal (acantosis, paraqueratosis e hiperqueratosis), principalmente por la presencia de compuestos antracénicos; tiene, además, efecto vasoconstrictor y antipruriginoso, este último debido a la presencia de fracciones fenólicas, pero fundamentalmente por la acción reductora sobre los cambios anatómicos que son los responsables de la sintomatología.

Se dice que tiene un efecto directo, inhibiendo la

síntesis de DNA de las células epidérmicas. Por lo que se cree que al inhibir la mitosis y extraer oxígeno celular, regulan la velocidad de reabsorción de líquidos del corion (66).

Su efecto queratolítico tiene lugar a través de su acción en las capas basal y espinosa. En el caso de los alquitranes bituminosos, es la porción activa (1,64).

El alquitrán de hulla posee componentes nitrogenados cíclicos en la fracción oleosa antracénica (del tipo de las piridinas y de las quinolinas), que le confieren propiedades de fotosensibilización por lo que se emplea con gran efectividad, conjuntamente con irradiación ultravioleta, en el tratamiento de la psoriasis (64).

Los alquitranes de madera son los reductores más enérgicos, pero son los más irritantes; y entre todos los alquitranes, los preferidos son los crudos de hulla (66), que clínicamente muestran ser los más efectivos y menos irritantes que los productos obtenidos por purificación (ya que parece que el producto crudo presenta una dosificación armoniosa de sus componentes).

Hay que hacer mención especial del ictiol que es un alquitrán prácticamente no irritante, antiséptico por su contenido en azufre, con excelentes efectos antiprurigi-

nosos y de normalización de la queratinización.

Los alquitranes resumiendo tienen los siguientes efectos principales:

1. Antiséptico
2. Antipruriginoso
3. Queratoplástico y queratolítico
4. Antiinflamatorio
5. Antieczematoso
6. Fotosensibilizador.

Los alquitranes y el ictiol son usados en soluciones (solventes orgánicos), lociones, emulsiones, pomadas, pastas y en forma pura, de acuerdo a la severidad del cuadro. Las concentraciones dependen del engrosamiento epidérmico y la infiltración dérmica, así como del estado irritativo de las lesiones.

Se usan principalmente a concentraciones entre el 1 al 6% con resultados variables, sin embargo se han llegado a utilizar concentraciones de hasta el 20% en lociones, emulsiones, pomadas, cremas y pastas.

Entre las desventajas de los alquitranes se debe mencionar el que pueden producir eritema, vesiculación, pústulas y exudación, por su acción irritativa sobre la piel; así como pigmentación telangiectasias, alteaciones en las

fibras elásticas. Usados en zonas pilosas producen pústulas, comedones y acné, debido a la oclusión e irritación de las glándulas pilosebáceas.

Los alquitranes son sustancias sensibilizadoras y pueden producir dermatitis de contacto alérgicas.

Parece paradójico que los alquitranes que son conocidos como causantes de hiperqueratosis, acantosis, papilomatosis, lesiones precancerosas y cancerosas (65) (lo cual aún es muy controvertido), sean los medicamentos de elección para reducir procesos hiperqueratósicos y acantósicos; en los que la proliferación de las células espinosas y la hiperproducción de queratina son suprimidas por el alquitrán.

La explicación probable está en que el alquitrán produce primeramente una atrofia de la epidermis (efecto atrofogénico) y del cuerpo papilar, antes de causar proliferación epitelial, y esa fase inicial es la usada en terapéutica. En este sentido, hay una estrecha analogía con la acción de la radioterapia, cuando es usada en pequeñas dosis y al contrario del tratamiento con rayos x, el alquitrán puede usarse por periodos indefinidos sin riesgo carcinogénico (66).

d) Antralina

La antralina (1,8,9, dihidroxiantraceno, ditranol, cignolin). Es una preparación sintética derivada de la Crisarobina, la cual es una sustancia contenida en los polvos de Goa (obtenidos de un árbol brasileño: Andira-Vauacapoua araroba) (67).

Fue introducida por Galewski y Unna en 1916, el compuesto se oxida fácilmente por lo que es incompatible con sustancias oxidantes. Es poco soluble en agua y alcohol, muy soluble en benceno, cloroformo y grasas. Se excreta parcialmente por intestino (68).

Tiene las siguientes acciones:

1. Queratolítico, para lo que se usa del 5 al 20%.
2. Fungicida, usada al 10-20% se cree que este efecto se debe a la capacidad de la crisarobina de tomar oxígeno de las células y hacerlas no viables para los hongos.
3. Queratoplástica, usada al 0.1-5%. Su máxima efectividad se logra al alcalinizarse con el sudor (de allí el método de usarla con vendaje oclusivo).

Como el compuesto es oxidado rápidamente en el aire debe agregarse ácido salicílico (0.5 a 1%). (6).

La antralina tiene acción mitocondrial, desestabili-

zando la producción de ATP deteniendo la síntesis de macromoléculas en toda la célula, deteniendo la hiperproliferación celular (69), de esta manera inhibe también la concentración de GMPc y poliaminas que como se mencionó están aumentadas en psoriasis.

La antralina puede ocasionar una dermatitis de comienzo tardío. Por esta razón el tratamiento se inicia con las concentraciones más débiles (0.5 a 0.1%) esta dosis se aumenta lentamente hasta el 2% en las semanas siguientes y se continúa hasta que las placas se resuelven por completo (1,6).

Para ser utilizados en piel cabelluda debe de hacerse con precaución, ya que tiñe el pelo de color púrpura a verdoso.

El régimen terapéutico modificado con antralina se conoce como método de Ingram, el cual ha sido muy recomendado en los últimos años. Y consiste en:

Someter al paciente a un baño de alquitrán, posteriormente es irradiado con UVB comenzando con dosis bajas suberitemógenas y aumentar hasta llegar a un leve eritema. Posteriormente, se aplica antralina desde 0.2 al 0.8% en pasta dura, una vez cubiertas las lesiones con la pasta, se aplican apósitos y se deja por 24 horas, des-

pués se remueve la pasta con aceite de oliva. Este método presenta buenos resultados (68) y es adecuado para pacientes ambulatorios.

e) Régimen de Goeckerman

Fuè descrito por Goeckerman en 1925 en la clínica Mayo. Se aplica ampliamente en los Estados Unidos y países del norte de Europa con resultados aceptables (71).

Es un tratamiento combinado que incluye primeramente la aplicación de alquitrán crudo al 1 ó 5% tres veces al día, en algunos casos se recubre posteriormente con parafina suave, el alquitrán permanecerá en contacto con la piel del paciente por 24 horas aproximadamente, al día siguiente se remueve toda esta capa con aceite mineral, seguido de un baño y posteriormente se expone al paciente a la radiación UV a dosis mínima eritemógena esto se logra por medio de una tabla en la cual según el tipo de piel se ajusta la radiación tanto UVA que es medida en Jouls y UVB que se mide por MJouls, el equivalente sería 30 minutos de sol intenso. (70) Posterior a la radiación se aplica nuevamente la capa de alquitrán. La eficacia terapéutica de este régimen se basa en la capacidad fotosensibilizante del alquitrán. Se han utilizado otros agentes tópicos como el ditranol que junto

con el alquitrán se le ha llamado régimen de Goeckerman-Ingram. Se realizó un estudio de 270 pacientes con este último régimen obteniendo después de más de 20 días de tratamiento una remisión completa de la psoriasis y hasta un año sin recaídas, usándose en pacientes con psoriasis en placas de crónica evolución y reuantes a otros tratamientos (72).

En los últimos años se han establecido centros de tratamiento de tipo recreativo tipo "balneario", donde el paciente psoriático se libera de sus tensiones, recibe el tratamiento completo conviviendo con otros pacientes psoriásicos, haciendo de su tratamiento unas vacaciones y no una hospitalización (71).

Este régimen de tratamiento es seguro, no se han reportado alteraciones o intoxicaciones sistémicas. La irritación primaria es poco frecuente, excepto en la cara, genitales y regiones flexurales. La dermatitis por contacto se ha reportado muy raramente, el efecto colateral más común es la foliculitis.

f) Corticoesteroides tópicos

La aplicación de los corticoesteroides en algunos países es la terapéutica más frecuentemente utilizada.

Ya que se presenta en diferentes vehículos como cremas, pomadas, lociones, geles, nebulizadores, son de fácil aplicación, sobre todo en regiones como la piel cabelluda, la cara, zonas flexurales y genitales, donde otros tópicos causan malestar o dificultad para su aplicación como el alquitrán, y aún la antralina.

Por ejemplo se prefiere el vehículo de propilenglicol para la piel cabelluda y las cremas o lociones para las zonas intertriginosas. Son fácilmente removibles con solo el lavado de la zona y no alteran la estética, además de su bajo costo y la facilidad con lo que se les encuentra en el comercio.

Para incrementar la eficacia de los corticoesteroides en aplicación tópica, se ha llegado hasta el uso de vendajes oclusivos con una película de polietileno dejándolo colocado hasta 24 horas cada vez. Generalmente, la respuesta se observa enseguida. Desgraciadamente con este tipo de tratamiento las lesiones recidivan al cabo de poco tiempo y con mayor intensidad.

La administración intralesional de suspensiones de corticoesteroides como la triamcinolona o la prednisolona es otro método utilizado con frecuencia ya sea

mediante una aguja hipodérmica o con el dermojet que inyecta la medicación con aire comprimido. Los autores utilizan la suspensión de triamcinolona, de 5mg/cm³. En cada sesión no se administran más de 2 cm³ de dicha solución. Este método dá excelentes resultados para el tratamiento de lesiones psoriásicas de pequeño tamaño. Por lo general, una sola inyección dá resultado la desaparición de la lesión. También se obtienen buenos resultados en el tratamiento de las uñas psoriásicas con la inyección semanal. Las regiones intertriginosas se han tratado con aerosoles de corticoesteroides desapareciendo de este modo la inflamación (37,73).

La farmacología de los corticoesteroides es compleja, ya que actúan a diversos niveles en la inflamación, inhiben la liberación del ácido araquidónico y de otros mediadores químicos, también tienen un efecto vasoconstrictor y es un antimitótico. Todo esto hace que disminuya el prurito y el eritema observándose casi de inmediato la resolución de la escama, sin embargo este es un efecto transitorio y que al suspenderlo, la enfermedad regresa aún más agresiva (1,52).

Se ha usado la combinación de esteoides con fototerapia UVB lo cual persiste en controversia. También se

ha combinado con antralina y con alquitrán con resultados buenos, pero también en controversia.

En conclusión los esteroides están contraindicados tanto tópicamente como sistémicamente, aunque algunos autores refieren que la inyección intramuscular de esteroides de depósito, seguido de la administración de esteroides vía oral disminuyendo lenta y gradualmente sin olvidar la terapéutica tópica convencional, ha dado buenos resultados y pocos efectos de rebote (7). Sin embargo en la práctica diaria este esquema está a discusión.

g) Miscelánea Terapéutica

Como se mencionó anteriormente, son múltiples los medicamentos ensayados contra la psoriasis. El tratar al paciente crónico con los más nuevos y sofisticados tratamientos ha dado un sinnúmero de alternativas terapéuticas, mencionaremos algunos otros que por causas de costo o de disponibilidad en nuestro país son más raros, pero que en otros países se han ensayado como:

1. Membranas oclusivas: Inicialmente su uso se limitó a las úlceras producidas por el complejo vasculo-

cutáneo de pierna, con la idea de que una membrana hidrocoloide oclusiva que permite el paso de gases pero impide la deshidratación y la contaminación de la lesión, serviría como emoliente e hidratante disminuyendo así la escama y el proceso inflamatorio, se reportaron resultados variables y tal vez para hacerlas más efectivas se han agregado emolientes y corticoesteroides tópicos, lo cual pone aun más en tela de juicio la utilidad de estas membranas oclusivas en psoriasis (74).

2. Mostaza nitrogenada tópica: Es un citostático potente usado más frecuentemente en la micosis fungoide. Sin embargo aplicada al 0.1 ó 0.5% en lociones por aproximadamente un mes diariamente y posteriormente tres veces por semana, ha probado ser un buen método, sólo que los efectos adversos como su alta sensibilización, la aparición de neoplasias secundarias al fármaco (1), y el que no se encuentra disponible en nuestro país, lo limita enormemente como otra alternativa terapéutica.

Otros medicamentos usados en otros países con respuestas variables son: el ácido araquidónico tópico, capsaicina tópica, los cuales deberán ser mejor estudiados y tal vez someterlos a protocolo de estudio en nuestro país.

En cuanto a la crioterapia superficial sí se ha ensayado en nuestro medio, sobre todo en aquellas placas únicas, Ruíz Maldonado ha reportado buenos resultados en placas renuentes, pero sin abandonar el tratamiento tóxico convencional.

2. TERAPEUTICA SISTEMICA

a) Retinoides

El término de retinoides fué dado por Sporn et al, al incluir al retinol y sus derivados como una nueva clase de compuestos sintéticos desarrollados en 1968. El desarrollo de análogos químicos del ácido retinoico se inició en los 60's, consagrando con ello una nueva era en la terapéutica dermatológica, para enfermedades en las que no se pensaba una mejoría tal.

La vitamina A se ha usado en varias patologías dermatológicas y siempre hubo un enfoque especial hacia la psoriasis y los desórdenes de la queratinización. Al inicio se pensó que estas enfermedades eran el reflejo de una deficiencia vitamínica, por lo que se usaron dosis altas de vitamina A, apareciendo los efectos tóxicos aunque poco severos de la alta dosis de esta vitamina. Se administraban millones de unidades internacionales (UI) al día en el tratamiento psoriá-

sico reportado por Jansen en los años 30's. Y al ver que aún con dosis muy altas no había respuesta ni en psoriasis, ni en el acné vulgar, también se buscó respuesta en la enfermedad de Darier, en la pitiriasis rubra pilaris, etc., la vitamina A comenzó a desacreditarse.

En 1975 se dió a conocer la experiencia europea del ácido retinoico (all-trans-retinoic acid, tretinoin), con buenos resultados en la pitiriasis rubra pilaris, ictiosis y por Beer en psoriasis y acné aplicado tópicamente, sin embargo la experiencia en su aplicación sistémica era aún muy limitada (75).

El efecto del etretinato dado oralmente para la psoriasis fué descrito por Ott y Bollag en 1975, en su estudio incluyó 291 pacientes administrándoles 70 a 100 mg/día, posteriormente la dosis fué reajustada a 50 mgs/día, después de 3 semanas notando la desaparición de la escama, infiltración y eritema en este mismo orden. No aparecieron recaídas en 6 meses aproximadamente en el 75% de los pacientes, en ningún momento se agregó alguna terapéutica tópica, aún en el período de remisión. La psoriasis artropática no presentó respuesta a esta terapéutica.

Fritsch y colaboradores observaron que con el uso de

etretinato disminuía la dosis de radiaciones UV necesaria para una buena respuesta aún con el uso de psoralenos y que la respuesta era más rápida y mejor así que se combinaron los retinoides con el PUVA llamándose Re-PUVA. Fue aún más la euforia cuando se observó que placas muy crónicas respondían en 11 días y que la psoriasis palmo plantar también respondía. Se dice que el efecto está en que el etretinato aumenta la descamación en las placas psoriásicas facilitando la transmisión de la radiación UVA a la piel y se comprobó que el etretinato no causaba fototoxicidad aún en la piel no dañada.

Su uso en 6 años con terapia continua al parecer no produce toxicidad crónica. Ahora se recomienda una dosis inicial de 25 a 35 mgs/día en pacientes con psoriasis en placas y para casos severos se inicia con 75 mgs/día.

Mecanismos de Acción:

En los tejidos epiteliales los retinoides promueven la diferenciación en la secreción mucosa, mientras inhibe la queratinización y proliferación. Se ha aplicado etretinato a cultivos celulares mostrando cambios en su crecimiento, morfología, actividad biosintética y en la microviscosidad de la membrana, el

efecto de los retinoides en las células probablemente es mediado por proteínas acarreadoras específicas, en el citoplasma, por lo que al administrar retinol aumenta rápidamente la secreción de proteínas acarreadoras de retinol por el hígado hacia el suero.

La viscosidad de la membrana celular es dramáticamente baja, presenciando una desestabilización de los lisosomas que liberan sus enzimas lisosomales, esto se mantiene mientras se administren dosis altas, posteriormente con dosis más bajas se reestabiliza la membrana.

En el sistema inmune actúan sobre los monocitos y linfocitos. En dosis no tóxicas modulan la expresión de los receptores Fc y la producción de arginasa, en los macrófagos, esto se ha investigado, ya que hay un interés especial en retinoides y cáncer, hecho estudiado por Medawar y Hunt.

Efecto sobre la colagenasa y prostaglandinas: Se dice que es un inhibidor de la producción de colagenasa y un bloqueador parcial de prostaglandinas (PGE₂) alterando la síntesis de estas últimas, también se ha visto que inhibe la carcinogénesis de la glándula mamaria (77).

Los efectos colaterales se aprecian desde las primeras dosis, pero son bien tolerados e irreversibles ya que desaparecen totalmente al suspender el medicamento, aunque algunos reportan que el medicamento puede permanecer hasta más de 150 días en tejido subcutáneo aún después de suspendido el tratamiento, los efectos colaterales se esquematizan en la tabla 1.

Anormalidades de laboratorio: Aparecen por la elevación en la función hepática. Se reporta hipertriglicéridemia, con aumento de las transaminasas, en ocasiones se altera la fosfatasa alcalina y las bilirrubinas, pero raramente estos cambios se han reportado en un 15% de 101 pacientes, el resto no presentaron ningún cambio. Estas alteraciones son reversibles después de 2 ó 4 semanas de suspender el medicamento. No se ha reportado toxicidad hepática aún en pacientes con 6 años de tratamiento. Se cree que algunos pacientes presentan reacciones hepáticas idiosincrásicas al tratamiento. La elevación de triglicéridos en plasma es dosis dependiente y también reversible.

El colesterol sérico también tiende a elevarse y las lipoproteínas de alta densidad pueden estar más bajas de lo normal, esto sugiere una hiperlipidemia pasajera.

TABLA 1 COMPARACION DE LOS EFECTOS ADVERSOS EN LOS RETINOIDES ORALES

TEGUMENTOS Y MUCOSAS	ISOTRETINOIN, %	ETRETINATO %
Queilitis	100	100
Xerosis/inflamación	58	46
Prurito	12	12
Adelgazamiento del pelo	16	39
Dermatitis facial	62	42
Descamación palmoplantar	0	47
Paroniquia	0	11
Sequedad de piel y mucosas	50	69
Epistaxis, petequias	35	46
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Cefalea	6	Raro
Ataxia	-	-
Letargo y fatiga	0	4
Cambios psicológicos	1	-
Coma	-	-
SISTEMA OCULAR		
Alteraciones visuales	-	-
Aumento de la presión intraocular	-	-
Conjuntivitis	77	77
MUSCULOESQUELETICO		
Alteraciones:		
Oseas	12	20
Articulares	12	20
Musculares	12	20
GASTROINTESTINAL		
Anorexia	-	-
Náusea, vómito	-	-
Pérdida de peso	-	-

Reproducción: Los retinoides a dosis altas inhiben la espermatogénesis en animales, se ha analizado el semen de pacientes sometidos a tratamiento convencional, sin reportar anormalidades en el esperma. También se efectuaron estudios citogenéticos en linfocitos de pacientes bajo tratamiento sin reportar aberraciones cromosómicas. Sin embargo en pacientes femeninos es bien sabido que la hipervitaminosis A produce efectos teratogénicos, y los retinoides no carecen de este efecto, ya que aún con dosis bajas en el primer trimestre de embarazo en animales de experimentación, se han reportado malformaciones principalmente del sistema óseo.

El etretinato se excreta mucho más lentamente que el isotretinoín, en pacientes psoriásicos se ha detectado la sustancia activa aún después de 140 días de haber suspendido totalmente el tratamiento (77).

b) Fototerapia

La fototerapia ha sido una de las terapéuticas efectivas para la psoriasis.

Se necesitan radiaciones entre 295 nm y 313 nm con una frecuencia de tres veces por semana y de 12 a 24 meses aprox. (77). Se dice que los rayos UV actúan a nivel de DNA actuando en su estructura y produciendo fotoproductos desacoplando así la síntesis de DNA,

otra teoría es que también tiene acción sobre la síntesis de RNA además de una acción inmunitaria y productora de prostaglandinas. (1,78), sin embargo el entusiasmo por su uso ha decrecido, ya que se cree que los rayos UVB tienen un efecto carcinogénico aunque aún no hay las evidencias necesarias para afirmar el aumento en la incidencia de lesiones malignas o premalignas (1).

En nuestro país este método no ha sido muy usado ya que es necesario tener un equipo necesario que consta de 36 a 60 tubos fluorescentes, un medidor de la dosis de UVA y medidas eléctricas de seguridad. Además de un técnico en fototerapia que sepa administrar la dosis adecuada para no causar daño posterior ya que estas lámparas producen más UVA que UVB.

Tanto la luz del sol intensa y los tubos fluorescentes emiten UVA de (320 a 400nm). Las exposiciones deben de iniciarse con 1 a 2 J/cm² ó 5 a 10 minutos de luz solar llegando a una dosis eritemógena, por lo que en México se prefiere la "climatoterapia" o UVASOL, previniendo al paciente que una mayor exposición solar puede producir un fenómeno de Köebner en vez de un beneficio.

c) Fotoquimioterapia

Psoralenos + UVA fotoquimioterapia oral.

Esta terapéutica se basa en la observación de que el 8 metoxipsoraleno y la luz del sol disminuyen la cinética celular. Los agentes fotosensibilizantes usados más comúnmente son el 8-metoxypsoraleno, 4,5, 8-trimetylpsoraleno o furocoumarinos.

El tratamiento recomendado para psoriasis consiste en (8-MOP, methoxalen) o (TMP, tioxsalen) y seguido posteriormente de 2 horas de espera a la exposición de radiaciones de onda larga UV por una lámpara artificial anteriormente descrita (320 a 400 nm).

Los siguientes puntos son criterios para selección de pacientes al tratamiento con PUVA.

1. Edad de 12 años o más.
2. Tener la posibilidad de estar dentro de un protocolo de estudio y acudir por 12 a 24 meses de terapia continua.
3. Un exámen oftalmológico.
4. Que el tipo de psoriasis responda a este tratamiento (77).
5. No entrarán a tratamiento las pacientes embarazadas o en etapa de lactancia.

La acción biológica de fototoxicidad ejercida por los

rayos UV se asocia a la formación de un dímero de ciclobutano entre la sustancia y el DNA. (70).

Las ventajas de una lámpara para PUVA terapia son:

1. Que se puede exponer a la luz todo el cuerpo a cualquier hora del día y cualquier día del año.
2. Una exposición bien definida y controlada.
3. Dosificación de los rayos UV administrados y seguimiento cuidadoso.

El objeto de dosificar los rayos UV es el exponer a la piel a la dosis mínima fototóxica de UVA ya que el eritema causado aparece hasta 36 ó 48 horas después de la exposición. Las dosis suberitema UV han demostrado tener mejores resultados.

Tanto el 8-metoxypsoraleno y el 4,5'8 trimetylapsoraleno fueron introducidos en 1974 por Parish para el tratamiento de la psoriasis, en la actualidad se usa para aquéllos cuadros refractarios, muy extensos y crónicos, renuentes a otros tratamientos.

Los efectos colaterales más vistos son: náusea, alteraciones gastrointestinales, ardor epigástrico, prurito, síntomas de insolación, dolor de cabeza. La dosis de psoraleno utilizada es de 0.6 a 0.8 mgs/kg. de peso.

Otra modalidad utilizada actualmente es añadir retinoides orales a las dosis convencionales ya antes mencionadas y el PUVA, a este método se le ha bautizado con el nombre de RePUVA.

d) Citostáticos

El desarrollo de antagonistas del ácido fólico y otros antimetabolitos como posibles agentes antitumorales, provino de observaciones sobre el papel del ácido fólico en la producción de glóbulos blancos. Parecía justificado que compuestos estructuralmente parecidos al ácido fólico pudieran inhibir la producción de células blancas y esto fué lo que realmente se comprobó.

e) Metotrexate

Los antagonistas del ácido fólico inhiben la síntesis de ácido nucléico bloqueando la enzima reductasa del dihidrofolato. E. metotrexate, antes llamado amopterina, es eficaz para tratamiento principalmente de leucemias en niños y linfomas, se ha usado también para el coriocarcinoma, tumores sólidos como carcinoma de mama, ovario y colon. Produce diversos efectos tóxicos, como náuseas, vómitos, diarrea, alopecia, estomatitis aftosa, eritemas cutáneos depresión de médula ósea. La leucovorina cálcica administrada pocas horas después de una dosis excesiva, puede

servir como antídoto.

El metotrexate se halla en el comercio en tabletas de 2.5 mg; el metotrexate sódico, en polvo para inyección, 5 y 50 mg. (81).

En 1948, la aminopterina tuvo auge en el problema de leucemias infantiles, tres años después Gubner y Cols trataron 7 pacientes con artritis reumatoide con aminopterina y notaron una rápida mejoría en lesiones psoriásicas de uno de ellos. Posterior a esto el metotrexate se ha usado por 20 años en aproximadamente 50 000 pacientes en E.U.A. para psoriasis severa. Los reportes de hepatotoxicidad fueron reportados desde 1955 y se confirmó la asociación entre la terapia con metotrexate y la fibrosis hepática, así como cirrosis, lo cual en 1971 se estudió minuciosamente por Dahl. El mecanismo por el cual el metotrexate se asocia a hepatotoxicidad aún no es bien comprendido, sin embargo la alta concentración de metotrexate a nivel intracelular produce un efecto de depleción de folatos, ya citado anteriormente.

En 1972 se tuvo que efectuar una guía para el uso de metotrexate en psoriasis, la cual ha sido depurada en 1988 y se recomienda que tanto el paciente como el médico se apeguen a ella. Frecuentemente se recomienda una biopsia hepática antes del tratamiento, y

que ésta no sea antigua, es decir de 2 a 4 meses antes de iniciar el tratamiento, así como estudios de laboratorio, renales, hematológicos y función hepática, una BH completa con cuenta plaquetaria cada 4 semanas, el resto de exámenes ya citados pueden efectuarse cada 3 a 4 meses, algunos autores recomiendan una nueva biopsia hepática cuando la terapéutica llegue a 1.5 g. de metotrexate. Se dice que de esta manera se manejará el tratamiento con prudencia y con menos riesgos. Aunque la biopsia hepática acarrea un riesgo de morbilidad y mortalidad además de un costo considerable. (82,83).

El problema del rápido recambio celular epidérmico que se presenta en psoriasis se ha frenado con el uso de metotrexate, ya que como se mencionó es un antagonista del ácido fólico que inhibe la síntesis de ADN (84), a lo largo del tiempo se han ensayado varias modalidades, por ejemplo la administración del medicamento diariamente a dosis bajas vía oral, dosis grandes dadas semanalmente y dosis parenterales, se ha comprobado que todos los métodos son efectivos y que la vía parenteral demostró ser la más tóxica.

Actualmente es bien conocido que las dosis administradas en forma semanal y por vía bucal son las más efectivas y se han relacionado con menor número de

complicaciones. Sin embargo antes hay que tomar la decisión de administrar metotrexate, y ésta se debe individualizar para cada paciente. Esto depende de la severidad de la enfermedad, de las molestias del paciente, el grado de incapacidad y del estado general y psicológico del paciente. E. metotrexate está indicado en psoriasis sintomática de difícil control, recalcitrante que no responda a otro tipo de terapia. Algunos ejemplos de pacientes candidatos al uso de metotrexate son los siguientes:

1. Eritrodermia psoriásica
2. Artritis psoriásica
3. Psoriasis pustulosa aguda, tipo Von Zumbusch
4. Psoriasis pustulosa localizada
5. Psoriasis que afecta cierta área del cuerpo que altera el trabajo y la economía del paciente
6. Psoriasis extensa

Contraindicaciones relativas:

1. Anormalidades en la función renal
2. Anormalidades en pruebas de función hepática
3. Embarazo o pacientes lactando (contraindicadas absolutamente)
4. Fertilidad tanto en mujeres como en varones (debe prevenirse la concepción durante el tratamiento y posteriormente por 3 meses en hombres o en mujeres

con ciclos ovulatorios).

5. Hepatitis activa o reciente
6. Cirrosis
7. Anemia severa, leucopenia o trombocitopenia
8. Pacientes alcohólicos
9. Infecciones activas (tuberculosis, pielonefritis, etc.)
- 10 Síndromes que cursen con inmunodeficiencia
- 11 Aceptación por parte del paciente para estudios y terapéutica.

Clasificación de los hallazgos en la biopsia hepática:

Lo siguiente es una clasificación de los cambios patológicos que pueden ser detectados en la biopsia. Los hallazgos reportados se valorarán para continuar o discontinuar la terapia con metotrexate. Todo esto se basa en los cambios patológicos. La interpretación debe de hacerse por personas especialistas en alteraciones hepáticas inducidas por medicamentos. Se requiere de una biopsia suficiente ya que se requiere de tejido conectivo y reticular para distinguir la fibrosis. (83,84,85).

Grado 1: Normal: infiltración grasa leve, variabilidad nuclear leve inflamación portal leve.

Grado II: Infiltración grasa moderada a severa; variabilidad nuclear - moderada a severa; extensión hacia los conductos portales, inflamación de los conductos portales, y necrosis, de moderada a severa.

Grado III: A.- Fibrosis, (fibrosis portal, aquí se denota la formación de septos fibróticos extendiéndose entre los lóbulos. Alargamiento de los conductos portales sin interrupciones o tabicaciones).

Grado IV: Cirrosis (se observan nódulos de regeneración así como puentes entre los tractos portales).

En presencia de hallazgos normales en cuanto a los exámenes de función hepática, otras pruebas de laboratorio, historia y examen físico normales, la decisión de realizar u omitir la biopsia hepática antes y durante el tratamiento con metotrexate se debe de considerar valorando todos los riesgos relativos en casa caso.

Interpretación clínica de la biopsia hepática:

La decisión de continuar o discontinuar el tratamiento se hace con los resultados de la biopsia. Se hacen

las siguientes recomendaciones:

1. Pacientes con resultado grado I ó II puede continuar con la terapia.
2. Pacientes con cambios de grado III A puede continuar pero tiene que repetirse una biopsia hepática aproximadamente 6 meses después de iniciar el tratamiento.
3. Pacientes con cambios de grado III B y IV no se les debe administrar terapéutica con metotrexate. (83,85).

Recomendaciones específicas para la dosificación:

En un paciente de aproximadamente 70 kg. se inicia una prueba terapéutica con dosis de 5 a 10 mg. iniciales para detectar sensibilidad o efectos tóxicos. La mielosupresión máxima ocurre entre 7 a 10 días. Se regulariza la dosis una semana después, si es que los exámenes de laboratorio tomados durante este período resultaron normales.

1. Dosis semanal oral, intramuscular o intravenoso.
 - a. Se dá de 7.5 a 30 mg. semanales. Se inicia con una dosis de 2.5 a 5.0 mgs. por semana y se va aumentando hasta las dosis arriba mencionadas con monitoreo de células sanguíneas. Muy rara-

mente se llega hasta dosis de 37.5 mg/semana.

- b. La dosis ordinaria para la vía rápida intramuscular o intravenosa es de 7.5 mg. a 50 mg. por semana y en ocasiones la dosis máxima llega a ser de 75 mgs/semanales. No se debe usar nunca el metotrexate intravenoso a goteo lento.

1. Esquema con dosis fraccionadas vía oral.

- a. 2.5 a 5.0 mg. con intervalo de 12 horas en 3 dosis semanalmente.
- b. Incremento gradual de 2.5 mg/semanales con monitoreo celular.
- c. La dosis total ordinaria no debe de exceder de 30 mgs. semanales.

Sobredosis:

El leucovorin cálcico (citovorom factor ácido filfínico) es un antídoto para los efectos tóxicos hematológicos del metotrexate. Cuando se sospecha una sobredosis o se desarrollan alteraciones en la función renal por cualquier razón durante la aplicación de metotrexate se debe de aplicar leucovorin inmediatamente, a dosis de 20 mg. ($10\text{mg}/\text{m}^2$) por vía parente-

ral, y posteriormente cada 6 horas por vía oral o parenteral como sea tolerado por el paciente, a medida que aumentan las dosis de leucovorin la toxicidad del metotrexate disminuye. Se deben medir los niveles sanguíneos de metotrexate tan rápido como sea posible para ajustar las dosis de leucovorin. Los niveles de MTX deben de medirse cada 12 a 24 horas y el leucovorin debe continuarse hasta que la concentración de MTX sea menor de 10^{-3} (0.01 nM). Posteriormente la dosis de leucovorin debe ajustarse a la siguiente tabla.

Niveles séricos de MTX	Dosis de Leucovorin cada 6 hrs. (mg)
5×10^{-7}	20
1×10^{-6}	100
2×10^{-6}	200
2×10^{-6}	se disminuye gradualmente

Efectos adversos del metotrexate en psoriasis:

1. General: Cefalea, escalofríos, fiebre, fatiga, malestar.
2. Piel: Prurito, dolor, urticaria, alopecia reversible, equimosis, ulceraciones agudas de lesiones psoriásicas, reactivación en la respuesta de fototoxicidad.

3. Sangre: Depresión de médula ósea, leucopenia, disminución en la resistencia a infecciones, anemia, trombocitopenia. (86).
4. Gastrointestinal: Estomatitis ulcerativa, náuseas y anorexia, hepatotoxicidad, faringitis, diarrea, vómitos, enteritis.
5. Urogenital: Azotemia, hematuria microscópica, cistitis, oligospermia transitoria, espermatogénesis alterada, cogenesis defectuosa, teratogénesis, disfunción menstrual, nefropatía.
6. Sistema nervioso: Cefalea, vértigo, somnolencia, visión borrosa, depresión aguda. (85).

Farmacodinamia:

La absorción oral de metotrexate es incompleta y variable. Aún cuando la cantidad absorbida depende de la dosis administrada, hay menor absorción con dosis menores de 15 mg.. Algunas comidas alteran la absorción como por ejemplo la leche y derivados de ésta la disminuyen. Intramuscularmente se absorbe el 80% de la droga a dosis mayores de 30 mgs. El metotrexate se une un 50% con la albumina en concentración de 1mM. La mayor concentración de metotrexate se encuentra en riñón, vesícula biliar, bazo, riñón y piel. El riñón excreta el medicamento sin cambios en un 60 a 95% de una dosis, la secreción tubular y la reabsorción, así como la filtración glomerular se incluye en la elimi-

nación renal. La secreción es probablemente más importante a dosis bajas usadas para psoriasis que a dosis altas, con un aclaramiento renal excediendo a un filtrado glomerular de 6% a 49%.

El metotrexate se metaboliza intracelularmente a poliglutamato. Estos poliglutamatos del metotrexate son retenidos celularmente y pueden actuar como un reservorio de metotrexate de los tejidos hacia el plasma después de exponer a las células. Los metabolitos del poliglutamato son más activos que el metotrexate como inhibidores enzimáticos celulares.

El metotrexate tiene una vida media de 1.5 a 3.5 horas y una vida media terminal de 8 a 15 horas. La droga se excreta un 10% por bilis.

El metotrexate es una droga efectiva y que puede combinarse con terapéutica tópica antipsoriásica con buenos resultados.

f) Hidroxiurea

Se usó como antineoplásico se conoce desde 1964 principalmente como terapia para el sarcoma; este citotático es el representante de un grupo de compuestos

que tienen como sitio de acción a la enzima difosfato ribonucleósido reductasa, esta enzima, la cual cataliza la conversión de ribonucleótidos a desoxiribonucleótidos, es crucial y probablemente el paso clave en la síntesis biológica del DNA, por lo que representa una acción lógica como quimioterapia. Su uso se ve limitado en el tratamiento de psoriasis ya que produce leucopenia, anemia y cambios megaloblásticos en la médula ósea, su administración es por vía oral y se usan cápsulas de 500 mgs. calculándose a 80 mgs. por kg. como dosis única cada tercer día por un periodo de 6 a 8 semanas tiempo en el que se observa mejoría, si el observador reporta mejoría esta dosis puede administrarse indefinidamente hasta reportar mejoría completa, debe de efectuarse un conteo de leucocitos cada semana una vez iniciado el tratamiento. (79).

g) Azatioprina

Es un derivado del 6-mercapto purina conocido como un agente inmunosupresor (IMURAN).

Actúa como competidor de la enzima hidroxixantinafotoribosiltransferasa que se encuentra formando parte de la síntesis de purinas. Este inmunosupresor desacopla la síntesis de DNA y RNA por lo que su uso se inició en pacientes pstransplantados, posterior-

riormente se observó como un buen anti artrítico por lo que su uso se inició dentro de la artropatía psoriásica más que para psoriasis vulgar. (1,79).

h) Razoxane (Razoxin)

(3,5-dioxopiperazin-1-yl) propano. Es un derivado del EDTA pero sin embargo no es un agente quelante. Su efecto es sobre las células en fase de mitosis además normaliza la vasculatura de ciertos tumores proliferantes. Debido a que en la psoriasis existe una hipertrofia en la microvasculatura de la dermis, su uso se sugirió en 1980, reportes aislados han reportado su efecto como antipsoriásico, se usa a dosis de 750 mgs. (6 tabletas) a la semana, 250 mgs. divididas en 3 dosis por 3 días cada semana, la dosis puede incrementarse si se observa mejoría, pero sin pasar de 2,250 mgs. (18 tabletas), la respuesta es rápida y se observa en 2 semanas, los resultados óptimos se han reportado entre el segundo y tercer mes de tratamiento. Sus efectos colaterales son leucopenia, en ocasiones trombocitopenia, anemia y macrocitosis.

También se reportan náuseas, pérdida de cabello, hepatotoxicidad mínima a comparación con metotrexate, aún en biopsias efectuadas antes y después del tratamiento (1,80).

i) Dialisis

Se descubrió de manera accidental en 1976, cuando se sometió a un paciente urémico a hemodiálisis, observando el total aclaramiento de las lesiones de psoriasis mientras era sometido al tratamiento. Efectos similares se han reportado en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemofiltración.

El mecanismo de acción se desconoce pero se postula que al removerse los factores séricos del plasma y hasta los neutrófilos, disminuye la inflamación presentándose mejoría en cuanto al prurito y a la infiltración de las lesiones.

Sin embargo, las respuestas son variadas en los pacientes tratados, pero esta modalidad puede combinarse efectivamente con otros remedios antipsoriásicos ya conocidos. (6).

j) Benoxaprofen

Se ha observado la mejoría de pacientes con psoriasis severa y que se les ha administrado esta droga antiinflamatoria no esteroidea, debido a que es un inhibidor de la ciclooxigenasa, 5 lipoxigenasa y la síntesis de leucotrienos, produciendo una inhibición parcial selectiva de la enzima citoplasmática.

Desafortunadamente, la toxicidad humana y animal es alta, se usó en dosis de 600 mgs. al día durante 8 semanas con buenos resultados, pero se observó la producción de fotosensibilidad, onicolisis, millium coloide, diarrea severa, edema, hipertrichosis, por lo que se retiró del mercado y sólo se usa en el área de investigación. (1,6).

" SEGUNDA PARTE "

S U L F A S A L A Z I N A

AZULFIDINA (sulfasalazina)

HISTORIA

El primer derivado sulfamídico fué la sulfanilamida sintetizada en 1908 por Gelmo, el preparado fué investigado por un cuarto de siglo, y no fué hasta entonces cuando se inició su uso en humanos combatiendo infecciones bacterianas. Pronto se comercializó en Alemania observándose una excelente respuesta contra las infecciones estreptocóccicas.

A Domagk, pertenece el crédito de haber descubierto sus propiedades terapéuticas por lo que se le otorgó el premio Nobel en medicina en el año de 1938. Se conoce en la historia el caso de un lactante de 10 meses de edad el cual presentaba una septicémia por estafilococo, se le administró el preparado sulfamídico presentando una cura dramática. En aquélla época esta anécdota impresionó al mundo entero.

En 1935 en el Instituto Pasteur, Tréfouéls inició el estudio de este fármaco y preparó un derivado que mostró tener los mismos efectos curativos que el anterior, posteriormente médicos ingleses usaron este derivado para combatir a la sépsis puerperal y meningococcemias.

Un gran número de derivados de la sulfamidas se sintetizaron usándose en diferentes patologías, principalmente bacterianas,

virales o causadas por protozoarios, observándose que éstos fármacos no eran absorbidos por el intestino y que sin embargo cambiaban la flora bacteriana, se descubrió así la aliación de sulfamidas usándose para un sin número de patologías gastrointestinales, también se observó su gran solubilidad en la orina y su baja toxicidad renal. Así desde 1954 se emplea en casos de enteritis regional y colitis granulomatosa prefiriéndose esta terapéutica y limitando así la administración prolongada de corticoesteroides para dichas entidades, de aquí proviene el estudio de su efecto como inhibidor de la 5 lipoxigenasa, el cual es un paso en el metabolismo del ácido araquidónico en nutrófilos humanos. (87,88).

FORMULA

Sulfasalazina. 0.5 gr.

Estructura de las sulfamidas.



PROPIEDADES Y FARMACOCINETICA

Entre otras acciones, la sulfasalazina posee un efecto inmunosupresor y ha demostrado que posee un amplio rango de efectos sobre otros sistemas del organismo. Sin embargo es difícil juzgar la importancia clínica de sus distintas acciones farmacológicas debido al desconocimiento de la etiología precisa de

patologías en las que se ha usado. Ejem.: colitis inespecífica, artritis reumatoide y en nuestro caso psoriasis.

La sulfasalazina se absorbe parcialmente en el intestino delgado (hasta un 30%, después de lo cual se excreta en la bilis. Un pequeño porcentaje de la dosis administrada se excreta sin cambio en la orina. Niveles séricos detectables se alcanzan dentro de las primeras 6 horas de su administración única y a los 2 días todavía se registran cifras insignificantes. La unión a las proteínas del suero es mayor del 95%.

Después de alcanzar la flora bacteriana del colon, la sulfasalazina es dividida por dicha flora en dos fracciones, la sulfapiridina y el ácido 5-aminosalicílico. La sulfapiridina es rápidamente absorbida, parcialmente metabolizada en el hígado mediante acetilación de primer paso y subsecuentemente excretada en la orina. La sulfapiridina no acetilada se une parcialmente a las proteínas. No se registraron niveles séricos detectables de sulfapiridina después de 3 días de la interrupción del tratamiento.

La mayor parte del ácido 5-amino salicílico se excreta sin alteración en las heces fecales. El resto es parcialmente acetilado y se excreta en la orina.

MECANISMO DE ACCION

Parece estar relacionado a las propiedades inmunosupresoras

que se han observado "in vitro" y en animales, a su afinidad por el tejido conectivo, y/o a la concentración relativamente alta que alcanza en el suero, el hígado y la pared intestinal, como se demuestra en estudios autoradiográficos en animales.

La sulfasalazina se ha descrito también como un vehículo altamente eficiente para llevar sus principales metabolitos, sulfapiridina y 5-ASA hacia el colon, donde según se ha postulado, ambos ejercen su acción. Se ha descrito que el ácido 5-aminosalicílico posee una mayor afinidad por los tejidos ricos en elastina, tales como los de la musculatura lisa intestinal y los tejidos periarticulares. (87,90). En dermatología se propone como otra opción para el tratamiento de la psoriasis.

La sulfasalazina como ya se mencionó es afín a la elastina y al colágeno sustancias que abundan en el tejido dermoepidérmico; y además la característica de la psoriasis que presenta un metabolismo anormal del ácido araquidónico, lo cual aumenta la actividad de la 5-lipoxigenasa, que resulta un aumento en la producción de leucotrienos de los cuales son potentes medidores de la inflamación. La sulfasalazina se cree que actúa como un inhibidor de la 5 lipoxigenasa (92). Otros autores han reportado su efectividad en otros tipos de psoriasis como la pustulosa (acrodermatitis continua) y artritis psoriásica, lo anterior llevó al estudio practicado en psoriasis vulgar.

INDICACIONES

La sulfasalazina está indicada en el tratamiento de mantenimiento y de prevención de recidivas de colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, así como tratamiento modulador de la artritis reumatoide.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las sulfonamidas o a los salicilatos.
Porfiria aguda intermitente, obstrucción intestinal.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Los estudios de teratología hechos con sulfasalazina en ratas y conejos a dosis 6 veces mayores a las recomendadas en el humano, no han mostrado evidencia de daño al feto, sin embargo, son escasos los estudios en mujeres embarazadas.

Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en los humanos, esta droga deberá ser usada en el embarazo si está claramente indicada.

Como datos adicionales, la cantidad de sulfasalazina que pasa a la leche materna, es insignificante. La concentración de sulfapiridina en la leche es aproximadamente el 40% de la observada en el suero. Sin embargo, el riesgo de efectos

adversos en los lactantes se incrementa, ya que la sulfapiridina posee una débil capacidad para desplazar competitivamente a la bilirrubina, con riesgo de producir kernicterus.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Puede ser difícil evaluar una reacción adversa en particular, debido a que algunos de los síntomas y signos indeseables que se relacionan al tratamiento con sulfasalazina pueden ser parte de la enfermedad.

Muchos efectos secundarios son dependientes de la dosis, y los síntomas pueden ser aminorados al reducir la dosis o fraccionando su administración.

Los efectos secundarios más frecuentes son: náusea, anorexia, incremento en la temperatura corporal, eritema y prurito, cefalea.

Las reacciones adversas que se enlistan a continuación han sido raramente reportadas, principalmente en la administración de las enfermedades inflamatorias intestinales. De estas reacciones, las siguientes están posiblemente relacionadas a la dosis empleada: (90,91)

a) HEMATOLOGICAS:

Anormalidades de los eritrocitos (tales como anemia hemolítica, macrositosis), cianosis, leucopenia, trombocito-

penja.

b) GASTROINTESTINALES:

Dispepsia y cólico abdominal.

c) Del SNC.

Mareo y tinnitus.

d) RENALES:

Proteinuria, hematuria, oristaluria.

e) DERMATOLÓGICAS:

Piel amarilla.

Las siguientes reacciones posiblemente no se relacionan a la dosis:

a) HEMATOLÓGICAS:

Depresión de la médula ósea con leucopenia (manifestación por agranulocitosis, trombocitopenia).

b) GASTROINTESTINALES:

Hepatitis.

c) SNC

Neuropatía periférica.

d) DERMATOLOGICOS:

Exantema, urticaria, síndrome de Stevens Johnson, dermatitis exfoliativa, necrosis tóxica epidérmica (Síndrome de Lyell).

e) PULMONARES:

Complicaciones pulmonares como alveolitis fibrosantes manifiesta por disnea, tos, fiebre, eosinofilia.

f) OTRAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD:

Edema, principalmente periorbital, síndrome de LE, síndrome nefrótico.

g) INFERTILIDAD:

Se ha descrito oligospermia e infertilidad en los hombres tratados con sulfasalazina. Esto desaparece al suspender el tratamiento.

DOSIS Y ADMINISTRACION:

La dosis deberá ajustarse a la respuesta y tolerancia de cada paciente.

1. En colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

- a) Según la gravedad de la enfermedad; la dosis recomendada para el ataque agudo o recaída es de 2-4 tabletas, 4 veces al día. Si la mejoría continúa, deberá

reducirse gradualmente hasta una dosis de sostén de 4 tabletas al día, que mantenga al enfermo en remisión. Este tratamiento de sostén deberá continuarse indefinidamente a menos que los efectos secundarios lo contraindiquen. Si se presenta una recaída, la dosis debe incrementarse de inmediato.

- b) Según la tolerancia al fármaco; como los efectos secundarios que suelen presentarse con azulfidina están mayormente relacionados con la dosis y se manifiestan más frecuentemente durante las 2 primeras semanas de terapia, también se recomienda una psología con incremento gradual de la dosis inicial del 1° al 4° día, 1 tableta 2 veces al día. Del 9° día en adelante, 2-4 tabletas 3 ó 4 veces al día. (89,90).

2. En nuestro estudio se siguió la misma psología y se recomendó iniciar el tratamiento con dosis creciente de acuerdo al esquema.

	1ª Semana	2ª Semana	3ª Semana	4ª Semana	En adelante
Mañana	1	1	1	2	
Tarde	0	1	2	2	
Noche	1	1	1	2	

Hasta el momento no existe suficiente apoyo para recomendar el tratamiento en niños.

La experiencia ha mostrado que los efectos clínicos aparecen después de la 6ª semana de tratamiento. Los pacientes han conservado la remisión de la enfermedad hasta por periodos de 6 meses según Aditya K..

Una vez efectuado el tratamiento se puede alternar simultáneamente con tratamiento tópica específico para psoriasis.

Si los síntomas de intolerancia gástrica (anorexia, náusea, vómitos), aparecen después de un tiempo de tratamiento se recomienda disminuir la dosis, y posteriormente aumentarla gradualmente. Si persisten las molestias, se recomienda suspender por 7 días y reinstalar después el tratamiento.

Si los síntomas aparecen después de los primeros días, pueden disminuir distribuyendo la dosis total en varias dosis durante el día.

INTERACCIONES:

Se ha reportado una disminución en la absorción de los folatos y digoxina cuando se administran concomitantemente con sulfasalazina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

La sulfasalazina deberá administrarse con precaución en pa-

cientes con insuficiencia hepática o renal.

Los pacientes con deficiencia de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa deberán ser vigilados estrechamente por la posible aparición de anemia hemolítica.

El medicamento deberá administrarse bajo supervisión médica y se deberán realizar análisis de biometría hemática completa y exámen general de orina, así como pruebas de función hepática antes como periódicamente durante el tratamiento con sulfasalazina. En caso de insuficiencia renal se deberá mantener una ingesta de líquidos.

En caso de aparición de reacciones de hipersensibilidad o de toxicidad graves, el medicamento deberá discontinuarse inmediatamente.

PRESENTACION COMERCIAL

Tabletas de 500 mgs. cada una. Vía oral únicamente.

Los frascos se adquieren con 60 tabletas. (91).

" TERCERA PARTE "

I N T R O D U C C I O N

La psoriasis es una enfermedad eritematoescamosa de etiología desconocida que ocupa el 2 al 3% de la consulta dermatológica en México.

Respecto a su terapéutica hasta el momento no se cuenta con un fármaco altamente eficaz o curativo, sin presencia de efectos colaterales por largos periodos de tratamiento. Desde 1964 se conoce la acción de la sulfasalazina en el tratamiento de la colitis ulcerativa, colitis inespecífica, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, observándose pocos efectos colaterales y seguridad en la administración del fármaco. Recientemente se estudió su efecto en psoriasis actuando como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa el cual es un paso en el metabolismo del ácido araquidónico en neutrófilos humanos, describiéndose buenos resultados.

En base a la eficacia y seguridad de su utilidad se considera como un nuevo recurso terapéutico para la psoriasis.

Se realizó un estudio en el área de investigación clínica en forma explicativa, longitudinal, prospectiva, observacional y aplicada a la atención médica en 30 pacientes con diagnóstico de psoriasis vulgar.

Aunque en E.U.A. ya se ha postulado este medicamento para pso-

riasis pustulosa y artritis psoríasis, con buenos resultados, no se había propuesto en psoriasis vulgar, fué entonces cuando Aditya K. Gupta observando los beneficios antiinflamatorios del fármaco, propuso un estudio abierto con 32 pacientes y administrando las dosis convencionales de 3 gr. diarios, observándose buenos resultados ya que 24 de los 32 pacientes incluidos en su estudio mostraron mejoría a las 4 semanas de tratamiento.

Fué como a través de el estudio anteriormente mencionado, se ideó un protocolo de investigación para evaluar la eficacia de la sulfasalazina, esperando aportar una alternativa terapéutica cómoda, segura y de eficacia comprobada.

Debido a que la sulfasalazina tiene una afinidad específica por el tejido conjuntivo subepitelial del intestino se usa comúnmente en gastroenterología conociéndose que los efectos adversos no dependen de la toxicidad directa, sino de la hipersensibilidad adquirida; la mayor parte de las personas normales, pueden tolerar cantidades enormes de sulfamídicos sin cambios demostrables en diversas funciones fisiológicas.

1. OBJETIVOS.

Establecer la eficacia de la sulfasalazina vía oral a dosis mínima efectiva, en tabletas de 0.5 g., en psoriasis vulgar, comparándola con tabletas placebo.

Determinar si la administración de la sulfasalazina vía oral, acorta el tiempo de tratamiento.

Establecer si el tratamiento con sulfasalazina V.O. 3 g. al día la dosis mínima terapéutica que es eficaz.

2. MATERIAL Y METODOS.

Población y muestra.

En el periodo comprendido entre el 1° de septiembre de 1980 al 30 de mayo de 1990, se incluyeron pacientes que acudieron al servicio de dermatología del Hospital General de México S.S. y que cumplieron con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

INCLUSION

1. Pacientes de ambos sexos de 18 a 60 años con Dx clínico de psoriasis vulgar.
2. Pacientes del DF y áreas conurbadas, que se trasladaron con facilidad a sus consultas de seguimiento.

3. Pacientes que presentaron exámenes de laboratorio BH y PFH normales.

EXCLUSION

1. Pacientes embarazadas o en posibilidad de embarazo.
2. Menores de 18 años.
3. Pacientes que presentaban psoriasis eritrodérmica, invertida o pustulosa, cuadros psoriasiformes (dermatitis crónica, dermatitis seborréica o artritis psoriásica).

ELIMINACION

1. A los pacientes que no resistieron en forma regular a los seguimientos.
2. A los pacientes que aplicaron otro medicamento no prescrito en las áreas de tratamiento.

Los pacientes eliminados fueron sustituidos por otros pacientes, desechando el expediente anterior y elaborando uno nuevo con el mismo número para el paciente que sustituyó al anterior.

3. PROCEDIMIENTO.

Después de que se realizó la selección y firma de la carta de consentimiento, se efectuó un examen clínico completo y registro de las hojas de control.

1. Se solicitó una BH, QS, PFH al inicio del estudio y al final de este.
2. Se indicó al paciente la administración del medicamento problema o del placebo diariamente, citándose a control para revisión clínica, fotografía y registro de mejoría y/o efectos adversos que reportó el paciente cada quince días. La administración del medicamento fué al azar.
3. Al paciente se le proporcionaron los frascos que contenían las tabletas del medicamento activo a las tabletas placebo. Los frascos formaron parte de un lote cuyo registro fué abierto al finalizar el estudio.
4. Los pacientes, así como los frascos fueron divididos en dos grupos para el estudio: A y B. Se indicó la administración de las tabletas previamente descritas, mientras tanto ambos grupos aplicaron tópicamente inertes como vaselina, 3 veces al día sobre las lesiones de piel.
5. El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo por seis semanas más para observar a los que tuvieron recidivas, las citas fueron cada 15 días.

MATERIAL

Se usaron tabletas de 0.5 gr. de sulfasalazina, nombre comercial "Azulfidina" (André Bigaus) y placebo en presentación similar.

El esquema de dosificación fué el siguiente (para cualquiera de los medicamentos en estudio).

	1ª Semana	2ª Semana	3ª Semana	4 a 8 Semanas
Mañana	1	1	1	2
Tarde	0	1	2	2
Noche		1	1	2

4. RESULTADOS FINALES

Se incluyeron 30 pacientes al protocolo, evaluándose al final el mismo número de 30 pacientes, pese a la deserción de 4 pacientes; estos fueron sustituidos inmediatamente por nuevos pacientes que cubrían los requisitos para pertenecer al protocolo de estudio.

A los pacientes se les dividió en 2 grupos (A y B). El grupo A perteneció a los pacientes tratados con sulfasalazina (15 pacientes) y el grupo B perteneció a los pacientes tratados con placebo (15 pacientes).

De los 15 pacientes tratados con sulfasalazina, 2 pacientes (13.3%) presentaron mejoría total de las lesiones, estos pacientes comenzaron el estudio con un PASI cercano al 10 y al terminar el estudio el PASI se calculó entre 1 y 0, quedando solamente manchas hiper e hipocrómicas. En estos pacientes no se reportaron recaídas después de 2 meses de haber suspendido el tratamiento.

En 4 pacientes (26%) la respuesta fué buena pero no completa, sin embargo el prurito y el eritema desaparecieron considerablemente; la escama se modificó favorablemente, la extensión de las lesiones disminuyeron sin embargo al final del estudio quedaron pequeñas zonas con escama gruesa.

En 7 pacientes (46%) las modificaciones fueron variables (mejoría moderada), pero no se reportó desaparición del eritema y quedaron zonas con escama, el prurito, síntoma que aquejaba a la mayoría de los pacientes desapareció casi al inicio del tratamiento. De este grupo hubo un paciente que presentó recaída a las 3 semanas de haber suspendido el tratamiento.

En 2 pacientes (13.3%) del mismo grupo no presentó modificación de las lesiones, sin embargo no se reportó exacerbación de su psoriasis y sí una mejoría en cuanto al prurito.

En cuanto a los pacientes tratados con placebo no hubo una respuesta excelente, pero sí se reportaron mejorías en cuanto a las tres variables medidas, mejorando también la extensión de las lesiones.

Posteriormente, se efectuó un análisis más minucioso y comparativo estadísticamente, que a continuación se presenta y grafica.

5. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Cada parámetro estudiado: eritema, escamas y prurito se analizó, clasificándolo en: Desaparición, Mejoría apreciable (reducción de 2 puntos), Mejoría moderada (reducción de 1 punto), Persistencia (no se modificó, o fué oscilante, pero la calificación basal y final eran iguales) Empeoramiento y Ausencia. Se determinó la prueba de (χ^2 Chi cuadrada); obteniéndose que los resultados de sulfasalazina fueron mejores al placebo en el parámetro Eritema ($p < 0.01$), pero no en los parámetros Escamas y Prurito tomando en consideración: Desaparición, Mejoría Apreciable y Moderada.

En los análisis comparativos de las diferencias de las medias de los diferentes períodos de estudio con (Análisis de Varianza, Fisher) de los 3 parámetros se observó:

La sulfasalazina fué mejor estadísticamente al placebo en Eritema y Prurito pero no en Escamas, como se observó en el análisis con χ^2 y, como se señala más adelante, la reducción porcentual de la calificación final comparada con la basal fueron casi iguales.

Con respecto al análisis de la disminución media total en porcentaje (convertido a arcoseno y aplicando χ^2) en cada parámetro (suma total de variables finales, convirtiéndolo-

lo a porcentaje de reducción), la reducción fué altamente significativa ($p < 0.05$) en favor de sulfasalazina, sin embargo, hay que notar que las cifras de reducción de calificaciones de escamas fué similar con los dos medicamentos.

Disminución porcentual de calificación de PASI. La calificación basal de PASI en cada paciente se consideró 100% y con la final se calculó el porcentaje de reducción de dicha calificación después, se hizo una tabla considerando las disminuciones en grupos de 20% de diferencia, esto es del 0 al 20 hasta 81 al 100% de reducción de dicha calificación.

La disminución porcentual del 41 al 100% de PASI para sulfasalazina fué de 73.3% versus 40% con placebo ($p < 0.25$, χ^2) y de 26.6%, del 0 al 40% de disminución para sulfasalazina y 60% para placebo en el mismo aspecto.

Desde mi punto de vista global, hubo una reducción total del 54.7% de la calificación de PASI con sulfasalazina y de 32.3% con placebo, que estadísticamente fué significativo $p < 0.05$ al analizar con ANAVA las diferencias de las medias basales y finales.

RESULTADOS DE EXAMENES DE LABORATORIO

Prácticamente no hubo variación en casi ninguno (biometría hemática, pruebas de función hepática, exámen general de orina y química sanguínea); excepto en un paciente que presentó hiperglucemia con polidipsia y poliuria y que tenía antecedentes de haber sido tratado previamente con hipoglucemiantes orales.

EFFECTOS ADVERSOS (REACCIONES COLATERALES)

12 enfermos con placebo y 11 con sulfasalazina no los tuvieron y 3 y 4 respectivamente sí, lo cual no fué significativo estadísticamente (ver cuadro de Efectos Adversos Clínicos).

IMPRESION GENERAL DEL TRATAMIENTO

Tanto por parte del Médico como del Paciente, se favorece a sulfasalazina, 73.3% y 80% de resultados Excelentes y Buenos respectivamente para sulfasalazina y sólo 33.3% (Médico) y 46.7% (Paciente) de resultados buenos para placebo que estadísticamente es significativo a nivel de $p = 0.01$ (Médico) y de $p = 0.05$ (Paciente) χ^2 1. Por otra parte, las diferencias entre las valoraciones de Médico y Paciente no son significativas estadísticamente (χ^2), ni para sulfasalazina ni para placebo.

En conclusión en este estudio la sulfasalazina mostró ser un fármaco más activo en comparación a placebo, ya que produjo efectos satisfactorios en los parámetros evaluados excepto en la desaparición de escamas en que su efecto fué similar a placebo; su efecto se aprecia a partir de la 2ª a 4ª semana, pero es más evidente de la 4ª a la 6ª.

Por otra parte, sus efectos colaterales fueron escasos y en todos los pacientes fueron tolerables, tampoco se observaron anomalías en las pruebas de laboratorio imputables al fármaco.

Sin embargo, sulfasalazina aunque puede ser una alternativa para los pacientes con psoriasis vulgar, rebelde, no demostró un efecto muy evidente en este estudio, quizá debido a varios factores interactuantes como:

- Dosis inicial insuficiente.
- Muestra poblacional insuficiente.
- Pacientes con lesiones de reducida intensidad con alto componente psicogénico.
- Corto periodo de tratamiento, para detectar respondedores tardíos y, recaídas por "efecto placebo".

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
ESTUDIO CLINICO DOBLE CIEGO COMPARATIVO CON PLACEBO
PROSPECTIVO LONGITUDINAL

DEMOGRAFIA

<u>Grupo</u> <u>Número de Pacientes:</u>	Sulfasalazina 15	Placebo 15	Total 30
<u>Sexo:</u>			
Femenino	8	8	16
Maculino	7	7	14
<u>Edades (años):</u>			
Límites	28-60	16-52	16-60
Media	42.5 ± 11.9 - t= <u>n.s.</u>	33.5 ± 11.7	38.03 ±
Mediana	40	36	39.5
<u>Diagnósticos:</u>			
Psoriasis en Placas	12	12	24
Psoriasis en Gotas	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>6</u>
	15	15	30
<u>Ocupación:</u>			
Obrero	1	-	1
Artesano	2	1	3
Empleado	1	3	4
Profesionista	1	-	1
Hogar	7	4	10
Campesino	1	1	2
Desempleado	1	-	1
Chofer	1	1	2
Estudiante	-	4	4
Comerciante	-	1	4
Terminaron el Estudio	15	15	30

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE SULFASALAZINA VERSUS
 PLACEBO EN PSORIASIS VULGAR (ANAVA)

ERITEMA

S.C. TOTAL =

$$(63+57+68+50+44+82+82+51+31+25) - (34+34+27+19+15+29+27+28+24+22)^2 =$$

$$553 - \frac{(259)^2}{150} = 553 - 447.21 = \underline{105.79}$$

S.C. Tratamiento = 469.4 - 447.21 = 22.19 9 = 2.465

S.C. Residuos 105.79 - 22.19 = 83.6 140 = 0.597

Fc = 2.465 : 0.597 = 4.129 Ft (9.140) = 2.53 = p 0.01

DOCIMA STUDENT-NEUMAN-KUELS (SNK)

$S\bar{x} = \frac{10.597}{15} = \underline{0.1995}$

k	2	3	4	5	6	7	8	9	10
q	2.8	3.36	3.68	3.92	4.1	4.24	4.36	4.47	4.56
qSx	0.558	0.67	0.73	0.78	0.818	0.846	0.87	0.89	0.91
\bar{x}_1	\bar{x}_2	\bar{x}_3	\bar{x}_4	\bar{x}_5	\bar{x}_6	\bar{x}_7	\bar{x}_8	\bar{x}_9	\bar{x}_{10}
<u>1.0</u>	<u>1.27</u>	1.47	1.6	<u>1.8</u>	1.8	1.87	1.93	<u>2.27</u>	<u>2.27</u>

Los números subrayados pertenecen a las \bar{x} de sulfasalazina

X10 - X1 = 1.27+	X7 - X1 = 0.87*
X9 - X1 = 1.27+	X7 - X2 = 0.60 <u>n.s.</u> *dif. signific. a nivel
X9 - X2 = 1.00*	X6 - X1 = 0.8 <u>n.s.</u> p 0.05
X9 - X3 = 0.80 <u>n.s.</u>	X5 - X1 = 0.8*
X8 - X1 = 0.93*	X4 - X1 = 0.6 <u>n.s.</u>
X8 - X2 = 0.66 <u>n.s.</u>	X3 - X1 = 0.47 <u>n.s.</u>

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE SULFASALAZINA VERSUS
PLACEBO EN PSORIASIS VULGAR (ANAVA)

ERITEMA (Continuación)

	\bar{x}_{10}		\bar{x}_9		\bar{x}_6		\bar{x}_2		\bar{x}_1
Sulfasalazina	2.27	<u>n.s.</u>	2.27	<u>n.s.</u>	1.8	<u>n.s.</u>	1.27	=	1.0 *+o!
	<u>n.s.</u>								
	\bar{x}_8		\bar{x}_5		\bar{x}_7		\bar{x}_4		\bar{x}_3
Placebo	1.93	<u>n.s.</u>	1.8	<u>n.s.</u>	1.87	<u>n.s.</u>	1.6	<u>n.s.</u>	1.47 <u>n.s.</u>

- + Significativo a nivel de p 0.05 versus \bar{X} basal de sulfasalazina
- + Significativo a nivel de p 0.05 versus \bar{X} basal de Placebo
- o Significativo a nivel de p 0.05 versus \bar{X} 4ª semana sulfasalazina
- ! Significativo a nivel de p 0.05 versus \bar{X} 2ª y 4ª semana de Placebo

Conclusión: De acuerdo a esta prueba sulfasalazina reduce más la intensidad de este parámetro en comparación a Placebo p 0.05

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal
ANALISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE SULFASALAZINA VERSUS
PLACEBO EN PSORIASIS VULGAR (ANAVA)

ESCAMAS

S.C. Total = 218 = 307 = 525 - 406.72 = 119.28
 S.C. Tratamiento = 445.67 - 406.72 = 38.95 9 = 4.327
 S.C. Residuo = 118.28 - 38.95 = 79.33 140 = 0.5666
 Fc = 7.63 Ft. 0.01 (9.140) = 2.56 = p 0.01

DOCIMA STUDENT-NEUMAN-KUELS (SNK)

$$\bar{s}_x = \frac{0.5666}{15} = \underline{0.194}$$

k	2	3	4	5	6	7	8	9	10
q _α	2.8	3.36	3.68	3.92	4.1	4.24	4.36	4.47	4.56
q _{βx}	0.54	0.55	0.71	0.76	0.797	0.82	0.85	0.87	0.88

<u>X1</u>	<u>X2</u>	<u>X3</u>	<u>X4</u>	<u>X5</u>	<u>X6</u>	<u>X7</u>	<u>X8</u>	<u>X9</u>	<u>X10</u>
0.93	1.13	1.20	1.27	1.47	1.73	1.87	2.07	2.2	2.6

Los números subrayados pertenecen a las X de sulfasalazina

X10 - X1 = 1.67*
 X10 - X2 = 1.47*
 X10 - X3 = 1.2 *
 X10 - X4 = 1.33*
 X10 - X5 = 1.13*
 X10 - X6 = 0.87*
 X10 - X7 = 0.73*
 X10 - X8 = 0.53 n.s.
 X10 - X9 = 0.4 n.s.
 X9 - X1 = 1.27*
 X9 - X2 = 1.07*
 X9 - X3 = 1.0 *
 X9 - X4 = 0.93*
 X9 - X5 = 0.73 n.s.
 X9 - X6 = 0.47 n.s.

X8 - X1 = 1.14*
 X8 - X2 = 0.94*
 X8 - X3 = 0.87*
 X8 - X4 = 0.8 *
 X8 - X5 = 0.6 n.s.
 X8 - X6 = 0.34 n.s.
 X7 - X1 = 0.94*
 X7 - X2 = 0.74 n.s.
 X7 - X3 = 0.67 n.s.
 X6 - X1 = 0.8 *
 X6 - X2 = 0.6 n.s.
 X5 - X1 = 0.54 n.s.
 X5 - X2 = 0.34 n.s.
 X4 - X1 = 0.34 n.s.

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal
ANALISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE SULFASALAZINA VERSUS
PLACEBO EN PSORIASIS VULGAR (ANAVA)

ESCAMAS (Continuación)

	\bar{x}_8	\bar{x}_7	\bar{x}_5	\bar{x}_2	\bar{x}_1
Sulfasalazina	2.07	1.87	1.47	1.13	0.93
	\bar{x}_{10}	\bar{x}_9	\bar{x}_6	\bar{x}_4	\bar{x}_3
Placebo	2.6	2.2	1.73	1.27	1.2

Las diferencias en las siguientes medias son significativas estadísticamente.

Basal de Sulfasalazina con medias de 6ª y 8ª semanas de Sulfasalazina y 6ª y 8ª de Placebo.

Media de 2ª semana de Sulfasalazina solo con la media de la 8ª semana del mismo grupo.

Media Basal de Placebo con las medias de 8ª, 6ª, 4ª y 2ª de sulfasalazina, hay que hacer notar que no se observó diferencia entre las medias basales y con las medias de la 8ª, 6ª y 4ª semanas del mismo Placebo.

Media de la 2ª semana de Placebo con las medias de la 8ª y 6ª semanas de sulfasalazina y con las de la 8ª y 6ª semanas de el mismo Placebo.

Conclusión : De acuerdo a esta prueba los dos medicamentos fueron activos de modo similar, ya que prácticamente no hubo diferencias significativas en las reducciones de este parámetro y casi fueron en las mismas semanas.

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal
ANALISIS COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE SULFASALAZINA VERSUS
PLACEBO EN PSORIASIS VULGAR (ANAYA)

PRURITO

$$S.C. \text{ Total} = 254 = \frac{5376}{150} = 254 - 102.50 = \underline{151.5}$$

$$S.C. \text{ Tratamiento} = 136.53 - 102.5 = \underline{34.03} \quad 9 = 3.78$$

$$S.C. \text{ Residuo} = 151.5 - 34.03 = \underline{117.47} \quad 140 = 0.94$$

$$F_c = \frac{378}{0.84} = 4.5 \quad Ft. \quad 0.01 \quad (9,140) = 2.56 = p \quad \underline{0.01}$$

DOCIMA STUDENT-NEUMAN-KUELS (SNK)

$$S_x = \frac{0.84}{15} = \underline{0.236}$$

k	2	3	4	5	6	7	8	9	10
q-	2.8	3.36	3.68	3.92	4.1	4.24	4.36	4.47	4.56
qBx	0.66	0.793	0.868	0.925	0.967	1.0	1.029	1.055	1.076

\bar{x}_1	\bar{x}_2	\bar{x}_3	\bar{x}_4	\bar{x}_5	\bar{x}_6	\bar{x}_7	\bar{x}_8	\bar{x}_9	\bar{x}_{10}
<u>0.2</u>	<u>0.2</u>	0.4	<u>0.53</u>	0.6	1.0	<u>1.07</u>	1.33	<u>1.47</u>	1.47

Los números subrayados pertenecen a las X de sulfasalazina

$$X_{10} - X_1 = 1.27^*$$

$$X_8 - X_1 = 1.13^*$$

$$X_{10} - X_2 = 1.27^*$$

$$X_8 - X_2 = 1.13^*$$

$$X_{10} - X_3 = 1.07^*$$

$$X_8 - X_3 = 0.93 \quad \underline{n.s.}$$

$$X_{10} - X_4 = 0.94 \quad \underline{n.s.}$$

$$X_8 - X_4 = 0.8 \quad *$$

$$X_{10} - X_5 = 0.87 \quad \underline{n.s.}$$

$$X_7 - X_1 = 0.87 \quad \underline{n.s.}$$

$$X_9 - X_1 = 1.27^*$$

$$X_7 - X_2 = 0.8 \quad \underline{n.s.}$$

$$X_9 - X_2 = 1.27^*$$

$$X_6 - X_1 = 0.8 \quad \underline{n.s.}$$

Los números subrayados pertenecen a la \bar{x} de sulfasalazina.

(Continuación)

$$X9 - X3 = 1.07^*$$

$$X5 - X1 = 0.4 \quad \underline{n.s.}$$

$$X9 - X4 = 0.94 \quad \underline{n.s.}$$

$$X4 - X1 = 0.33 \quad \underline{n.s.}$$

	\bar{X}_9		\bar{X}_7		\bar{X}_4		\bar{X}_2		\bar{X}_1
Sulfasalazina	1.47 <u>n.s.</u>		1.07 <u>n.s.</u>		0.53 <u>n.s.</u>		0.2* + <u>n.s.</u>		0.2* + <u>n.s.</u>
	<u>n.s.</u>								
	\bar{X}_{10}		\bar{X}_8		\bar{X}_6		\bar{X}_5		\bar{X}_3
Placebo	1.47 +		1.33 +		1.0 <u>n.s.</u>		0.6 <u>n.s.</u>		0.4 <u>n.s.</u>

* Significativos con respecto a la basal.

+ Significativos con respecto a la basal y 2ª semana de Placebo.

Conclusión: Las diferencias de las medias de las semanas 6ª y 8ª de sulfasalazina son muy significativas en comparación de su media basal y de la de Placebo, así como la media de la 2ª semana de este fármaco, no se observó significancia entre ninguna de las medias de Placebo.

En este parámetro sulfasalazina fué superior a Placebo.

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR

Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo

Prospectivo Longitudinal

REDUCCION MEDIA GENERAL PORCENTUAL DE CADA PARAMETRO ESTUDIADO

<u>Parámetro</u>	<u>Fármaco Administrado</u>	
	<u>Sulfasalazina</u>	<u>Placebo</u>
Eritema	55.9	24.1
Escamas	54.84	53.84
Prurito	86.4	63.6

Análisis de Resultados (χ^2)

	<u>Eritema</u>	<u>Escamas</u>	<u>Prurito</u>	<u>Total</u>
Sulfasalazina	55.9	54.84	86.4	197.14
Placebo	<u>24.1</u>	<u>53.84</u>	<u>63.6</u>	<u>141.54</u>
	80.0	108.68	150.0	338.68

$$(O - E)^2/E$$

1.871
 1.121
 0.00948
 2.604
 1.561
0.01321

$$7.179 = p \underline{0.05}$$

Conclusión: La reducción media porcentual de los tres parámetros en estudio es significativa ($p < 0.05$) para sulfasalazina con respecto a Placebo. Sin embargo,

hay que notar que respecto al parámetro escamas la
reducción con los dos fármacos fué similar.

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal

RESULTADO COMPARATIVO DE LOS PARAMETROS ESTUDIADOS
(ERITEMA, ESCAMAS, PRURITO)
DE LA VALORACION BASAL VERSUS LA FINAL

Signo/Síntoma	ERITEMA		ESCAMAS		PRURITO	
	Sulfasa lazina	* Placebo	Sulfasa lazina	** Placebo	Sulfasa lazina	+ Placebo
Desaparición	4	1	5	4	13	8
Mejoría Apreciable	2	0	1	4	--	1
Mejoría Moderada	7	7	6	5	1	2
Persistencia	1	7	3	2	1	2
Empeoró	1	-	-	-	-	-
No presente	-	-	-	-	-	2

* (χ^2) p 0.10

** (χ^2) n.s.

+ (χ^2) n.s.

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal
EVOLUCION DE LOS PARAMETROS EN CUANTO A MEJORIA O PERSISTENCIA

ERITEMA

Grado de Evolución	D	MA	MM	P	E	Total
Sulfasalazina	4	2	7	1	1	15
Placebo	1	0	7	7	0	15
	5	2	14	8	1	30

$$(O - E)^2/E$$

0.9

1.0

0

2.25

0.5

0.9

1.0

0

2.25

0.5

9.3 p 0.10 4 g.l. (χ^2)

D = DESAPARICION

MA = MEJORIA APRECIABLE

MM = MEJORIA MODERADA

P = PERSISTENCIA

E = EMPEORO

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectiva Longitudinal
EVOLUCION DE LOS PARAMETROS EN CUANTO A MEJORIA O PERSISTENCIA

ESCAMAS

Grado de Evolución	D	MA	MM	P	Total
Sulfasalazina	5	1	6	3	15
Placebo	4	4	5	2	15
	9	5	11	5	30

$$(O - E)^2/E$$

0.056

0.9

0.045

0.1

0.056

0.9

0.045

0.1

2.2 n.s. (χ^2)

D = DESAPARICION
 MA = MEJORIA APRECIABLE
 MM = MEJORIA MODERADA
 P = PERSISTENCIA

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal
EVOLUCION DE LOS PARAMETROS EN CUANTO A MEJORIA O PERSISTENCIA

PRURITO

Grado de Evolución	D	MA	MM	P	Total
Sulfasalazina	13	0	1	1	15
Placebo	8	1	2	2	13
	21	1	3	3	28

$(O - E)^2/E$

0.272

0.536

0.229

0.229

0.314

0.634

0.264

0.264

2,743 n.s. (χ^2)

D = DESAPARICION
 MA = MEJORIA APRECIABLE
 MM = MEJORIA MODERADA
 P = PERSISTENCIA

Conclusiones: En estos tres análisis individuales de los tres parámetros evaluados: Eritema, Escamas y Prurito, analizando individualmente la evolución de

cada uno de ellos semana a semana, y dándoles una calificación final como se señala, la mejoría apreciable se consideró en aquellos casos que su calificación se redujo consistentemente por dos puntos sin haber desaparecido, mejoría moderada se consideró en los casos de reducción de 1 punto y desaparición o persistencia son obvios los comentarios.

En fin, se observó la misma evolución que el caso del análisis de la reducción global porcentual, habiendo resultado significativas las diferencias de los resultados entre Placebo y el fármaco activo en el parámetro sulfasalazina, pero no así en escamas y prurito.

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal

DISMINUCION PROMEDIO DE PASI

S.C. Total = 2522.65 - 1956.25 = 566.37

S.C. Tratamiento = 2126.57 - 566.37 = 1560.20 : 3 = 520.07

S.C. Residuos = 1560.20 - 566.37 = 993.83 : 56 = 17.75

Fuente	S.C.	g.l.	MC
Tratamiento	1560.20	3	520.07
Residuo	993.83	56	17.75
Total	566.37	59	

$F_c = \frac{520.07}{17.75} = 29.3$ $F_t (3, 59, 0.01) = 4.16 = p \ 0.001$

DOCIMA STUDENT-NEUMAN-KUELS (SNK)

$S_x = \frac{17.75}{15} = 1.0878$

$S_x \quad q_{0.05} \quad k \quad 2 \quad 3 \quad 4$
 $3.078 \quad 3.698 \quad 4.068$

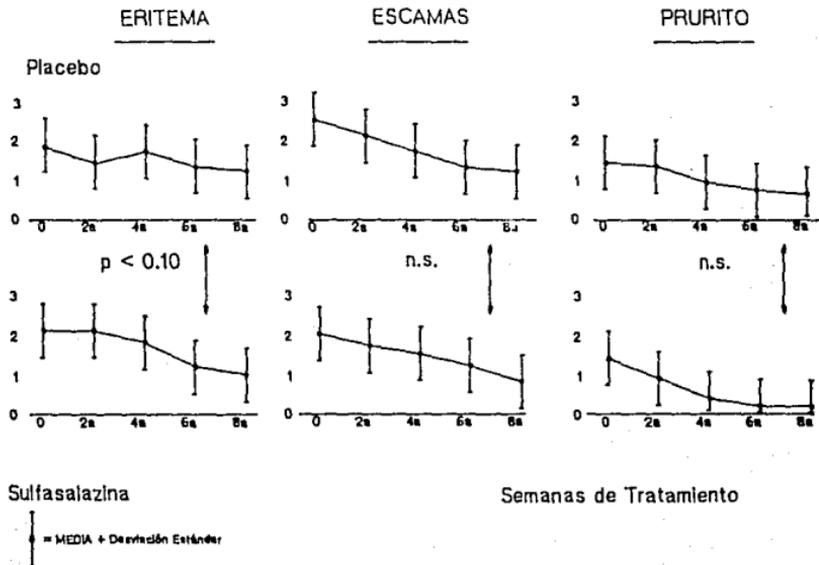
\bar{x}_1	\bar{x}_2	\bar{x}_3	\bar{x}_4
<u>3.38</u>	4.84	7.15	<u>7.47</u>

Los números subrayados pertenecen a las \bar{X} de sulfasalazina.

- X1 - X4 = 4.09*
- X1 - X3 = 3.77*
- X1 - X2 = 1.46 n.s.
- X3 - X2 = 2.31 n.s.
- X2 - X4 = 2.63 n.s.

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 ESTUDIO CLINICO DOBLE CIEGO COMPARATIVO CON PLACEBO
 PROSPECTIVO LONGITUDINAL

EVOLUCION PROMEDIO DE CADA PARAMETRO VALORADO



- * En este parámetro sulfasalazina resultó ser estadísticamente mejor que placebo, aunque en la gráfica correspondiente no parezca así.

Conclusión: La diferencia de la media final de PASI con las iniciales de sulfasalazina y placebo, son estadísticamente significativas (ANAVA, $p < 0.05$), hay que notar que la diferencia entre la media final de placebo en comparación a su media basal no es significativa.

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal
DISMINUCION PORCENTUAL DE LA CALIFICACION PASI

RANGOS EN %	Sulfasalazina		Placebo		
	N	%	N	%	
1 * 81 - 100	5	33.2	1	6.7	
2 * 61 - 80	2	13.3	3	20.0	40
3 * 41 - 60	4	26.7	2	13.3	
4 * 21 - 40	2	13.3	4	26.7	
					60
5 * 0 - 20	2	13.3	5	33.3	

Analisis por χ^2

Rangos en %	1*	2*	3*	4*	5*	Total
Sulfasalazina	5	2	4	2	2	15
Placebo	1	3	2	4	5	15
	6	5	6	6	7	30

$(O - E)^2/E$

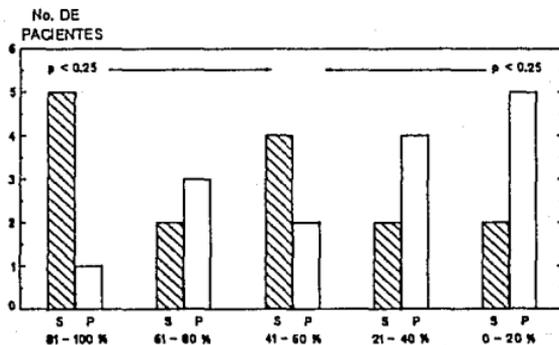
1.333
 0.1
 0.333
 0.333
 0.643
 1.333
 0.1
 0.333
 0.333
 0.643

5.484 p 0.25

Conclusión: La disminución porcentual de los rangos de la calificación PASI, desde el punto de vista esta-

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
ESTUDIO CLINICO DOBLE CIEGO COMPARATIVO CON PLACEBO
PROSPECTIVO LONGITUDINAL

REDUCCION PORCENTUAL INDIVIDUAL DE GRADUACION DE
PASI COMPARANDO GRADUACION BASAL CON LA FINAL



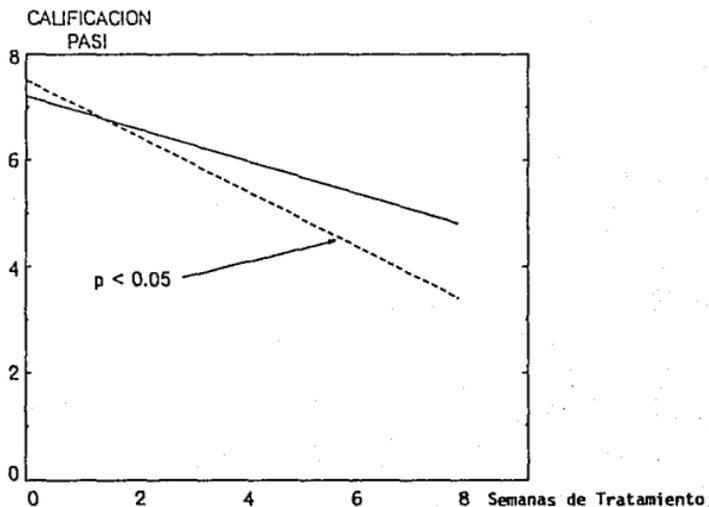
S = SULFASALAZINA (Diferencias significativas, χ^2 , p 0.25)

P = PLACEBO

distico favorece a sulfasalazina en 73.3% de disminuci3n de dicha calificaci3n del 41 al 100%, comparado a solo 40% con placebo en este aspecto, y, s3lo 26.6% de reducci3n 0 a 40% con sulfasalazina contra 60% con placebo (p 0.25, χ^2).

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
ESTUDIO CLINICO DOBLE CIEGO COMPARATIVO CON PLACEBO
PROSPECTIVO LONGITUDINAL

DISMINUCION PROMEDIO DE PASI
DEL GRUPO TRATADO CON SULFASALAZINA Y EL DE PLACEBO



- - - = \bar{X} de Sulfasalazina (ANAVA)

— = \bar{X} de Placebo

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
Prospectivo Longitudinal

EXAMENES DE LABORATORIO

P R U E B A	Inicial	Final
Biometrías Hemáticas	N	N
Pruebas Función Hepática	N	N
Exámen General de Orina	N	N
Química Sanguínea	N	N*

- * Sólo 1 paciente presentó glicemia final de 195 mg/% y ácido úrico de 8.3; este paciente presentó durante el tratamiento polidipsia y poliuria y además tenía antecedente de tomar hipoglucemiantes bucales.

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal

EFECTOS ADVERSOS CLINICOS

PERSONAS QUE PRESENTARON O NO

	Si	No	
Placebo	12	3	15
Sulfasalazina	11	4	15
	23	7	30

$$(O - E)^2/E$$

0.0217

0.0714

0.0217

0.0714

0.1862 = n.s.

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
Prospectivo Longitudinal

EFFECTOS ADVERSOS CLINICOS

	Sulfasalazina	Placebo
Dolor Epigástrico	1	1
Ardor	-	1
Disminución Agudeza Visual	-	1*
Cefalea	1	1
Nauseas	1	-
Polidipsia	1*	-
Poliuria	1*	-

* Probablemente no relacionados con el fármaco.

** Las diferencias no son significativas (χ^2)

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
Prospectivo Longitudinal

IMPRESION GENERAL DEL MEDICO SOBRE EL TRATAMIENTO

Fármaco/Grado	Excelente		Bueno		Regular		Malo		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sulfasalazina	3	(20.0)	8	(53.3)	3	(20.0)	1	(6.7)	15	- 100
Placebo	0	(0)	5	(33.3)	8	(53.3)	2	(13.3)	15	- 100

IMPRESION GENERAL DEL PACIENTE SOBRE EL TRATAMIENTO

Fármaco/Grado	Excelente		Bueno		Regular		Malo		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sulfasalazina	6	(40)	6	(40)	2	(13.3)	1	(6.7)	15	- 100
Placebo	0	(0)	7	(46.7)	5	(33.3)	3	(20)	15	- 100

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal

IMPRESION GENERAL DEL MEDICO SOBRE EL TRATAMIENTO

Fármaco/Grado	Excelente		Bueno		Regular		Malo		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sulfasalazina	3	(20.0)	8	(53.3)	3	(20.0)	1	(6.7)	15	- 100
Placebo	0	(0)	5	(33.3)	8	(53.3)	2	(13.3)	15	- 100
	3		13		11		3		30	

$(O - E)^2/E$

1.5

0.346

1.136

0.1667

1.5

0.346

1.136

0.1667

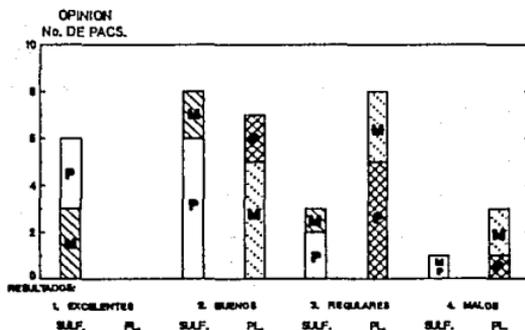
6.297 = p 0.10

Conclusión: En este parámetro los resultados con sulfasalazina fueron superiores a placebo con 11 (73.3%) de resultados Excelentes y Buenos que estadísticamente son significativos (χ^2 , p 0.10) en comparación a solo 5 (33.3%) en los resultados Buenos de Pla-

cebo y, con 4 (26.7%) de Regular y Malo para sulfasalazina y 10 (66.7%) de ellos con placebo (χ^2 , p 0.10).

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
ESTUDIO CLINICO DOBLE CIEGO COMPARATIVO CON PLACEBO
PROSPECTIVO LONGITUDINAL

IMPRESION CLINICA GENERAL DEL
TRATAMIENTO



SULF. = SULFASALAZINA

PL. = PLACEBO.

M = Médico (Diferencias significativas contra Placebo χ^2 , p 0.10)

P = Paciente (Diferencias significativas contra Placebo χ^2 , p 0.05)

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal

IMPRESION GENERAL DEL PACIENTE SOBRE EL TRATAMIENTO

Fármaco/Grado	Excelente		Bueno		Regular		Malo		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sulfasalazina	6	(40)	6	(40)	2	(13.3)	1	(6.7)	15	- 100
Placebo	0	(0)	7	(46.7)	5	(33.3)	3	(20)	15	- 100
	6		13		7		4		30	

$$(O - E)^2/E$$

3.0

0.038

0.643

0.5

3.0

0.038

0.643

0.5

$$\underline{8.36} = p \underline{0.05}$$

Conclusión: En este parámetro los resultados con sulfasalazina fueron superiores a placebo con 12 (80%) resultados Excelente y Buenos que estadísticamente son significativos (χ^2 , p 0.05) en comparación a 7 (46.66%) Buenos de placebo, además 3 (20%) de resultados Regulares y Malos para sulfasalazina y 8 (53.5%) respectivos para placebo (χ^2 , p 0.05).

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal
IMPRESION GENERAL SOBRE EL TRATAMIENTO
ANALISIS COMPARATIVO ENTRE MEDICO Y PACIENTE

SULFASALAZINA

χ^2	Grado	Excelente	Bueno	Regular	Malo	Total
Médico		3	8	3	1	15
Paciente		6	6	2	1	15
		9	14	5	2	30

$(O - E)^2/E$

0.5

0.143

0.1

0

0.5

0.143

0.1

0

1.486 = n.s.

WILCOXON:

Médico	1	3	3	8				
Paciente	1	2	6	6				
Graduaciones:	1	1	2	3	3	6	6	8
Rango :	1.5	1.5	3	4.5	4.5	6.5	6.5	7

Médico $1.5 + 3 + 6.5 + 6.5 = 17.5$

Paciente $1.5 + 4.5 + 4.5 + 7 = 17.5$

$17.5 - 1/2 \cdot 4.0 - (4 + 1) = 17.5 - 10 = 7.5$
 $35/70 = 0.5 = \underline{n.s.}$

Conclusión: Las diferencias entre las valoraciones de la impresión general sobre el tratamiento con sulfasalazina por el médico, comparadas con las de los pacientes no son significativas estadísticamente.

SULFASALAZINA EN PSORIASIS VULGAR
 Estudio Clínico Doble Ciego Comparativo con Placebo
 Prospectivo Longitudinal
IMPRESION GENERAL SOBRE EL TRATAMIENTO
ANALISIS COMPARATIVO ENTRE MEDICO Y PACIENTE (χ^2)

PLACEBO

Grado	Excelente	Bueno	Regular	Malo	Total
Médico	0	5	8	2	15
Paciente	0	7	5	3	15
	0	12	13	5	30

$(O - E)^2/E$

0
 0.1667
 0.34615
 0.1
 0
 0.1667
 0.34615
 0.1

1.2257 = n.s.

WILCOXON

Médico	2	5	8			
Paciente	3	5	7			
Graduaciones:	2	3	5	5	7	8
Rango :	1	2	3.5	3.5	5	6

$$\text{Médico} \quad 1 + 3.5 + 6 = 10.5$$

$$\text{Paciente} \quad 2 + 3.5 + 5 = 10.5$$

$$u = 10.5 - 1/2 \cdot 3(3 + 1) = 10.5 - 6 = 4.5$$

$$p = 20/11.5 = 1.74 = \text{n.s.}$$

Conclusión: Las diferencias de las valoraciones de la impresión general sobre el tratamiento con placebo por parte del médico comparadas con las de los pacientes no son significativas estadísticamente.

6. CONCLUSIONES FINALES

- a) La sulfasalazina resultó ser ligeramente más eficaz que el placebo en el tratamiento de la psoriasis vulgar.
- b) La mejoría con sulfasalazina via oral se produce después de la 4ª semana de iniciar el tratamiento, considerada como buena.
- c) No se observaron efectos colaterales que ameritaran suspender el tratamiento.
- d) Los efectos adversos observados fueron náuseas, cefalea y dolor epigástrico; los cuales fueron mínimos y no fueron significativos.
- e) La sulfasalazina es una alternativa más para el tratamiento de psoriasis vulgar, bien tolerado y disponible en nuestro medio.

RESUMEN

En este estudio doble ciego, paralelo, aleatorio y comparativo, se incluyeron 30 pacientes de uno u otro sexo (16 mujeres y 14 hombres), que llenaron los criterios de inclusión, con edades desde 16 a 60 años, con una media de 38.03 ± 11.8 y una mediana de 39.5. Aleatoriamente se distribuyeron en 2 grupos iguales de 15 pacientes cada uno (uno para ser tratado con sulfasalazina y el otro con placebo), con 8 mujeres y 7 hombres respectivamente cada uno, las edades para el grupo con sulfasalazina fueron de 28 a 60 años, con una medida de 42.5 ± 11.9 años y mediana de 40; los pacientes del grupo con placebo eran más jóvenes ya que sus edades oscilaron entre 16 y 52 años, con media de 33.5 ± 11.7 y mediana de 36 aunque las diferencias no fueron significativas (t de Student) estadísticamente.

Los diagnósticos para cada grupo fueron: psoriasis en placa 12 enfermos y psoriasis en gotas en 3, respectivamente. La ocupación fue diversa, la mayoría de la mujeres 11/14 se dedicaban al hogar. Todos los pacientes terminaron el período de estudio de 8 semanas.

La intensidad de los signos y síntomas de cada parámetro estudiado así como la graduación de PASI fue similar en ambos grupos: sin significancia estadística en los valo-

res basales.

El esquema de dosificación se ajustó a protocolo de estudio siendo de 2 tabletas la 1ª semana, 3 la 2ª, 4 la 3ª y 6 de la 4ª a la 9ª semana, ya fuera de sulfasalazina (9.5g) o placebo.

I C O N O G R A F I A



Foto 1

Lesiones de Psoriasis en paciente multitratada aún con medicamentos antimicóticos.



Foto 2

Misma paciente al final del tratamiento con sulfasalazina

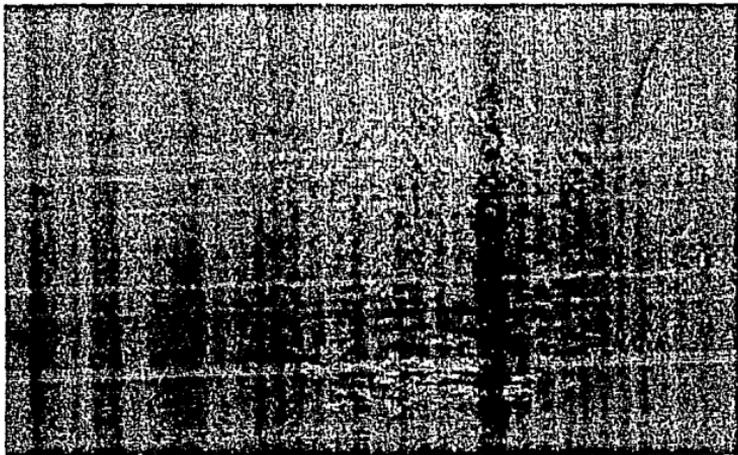


Foto 3

Al inicio de peoria-15 al inicio del tratamiento con citaloprazina.



Foto 4

Al final del estudio disminuyeron las lesiones en gran porcentaje, aunque persistieron focos activos.

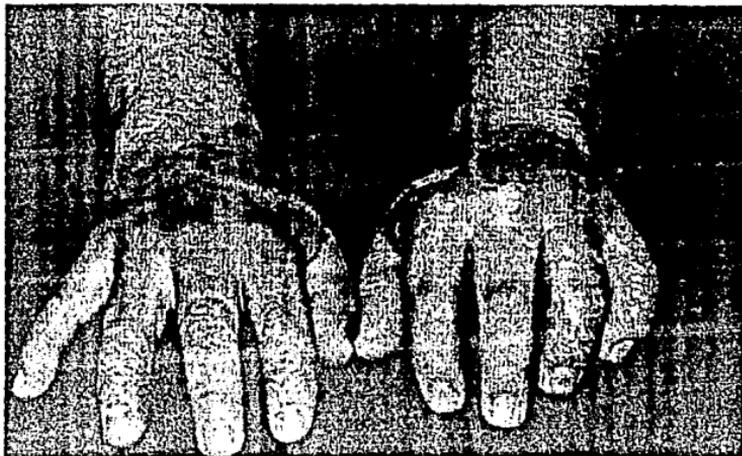


Foto 5

lesiones de psoriasis en dorso de manos
y uñas al inicio del estudio.

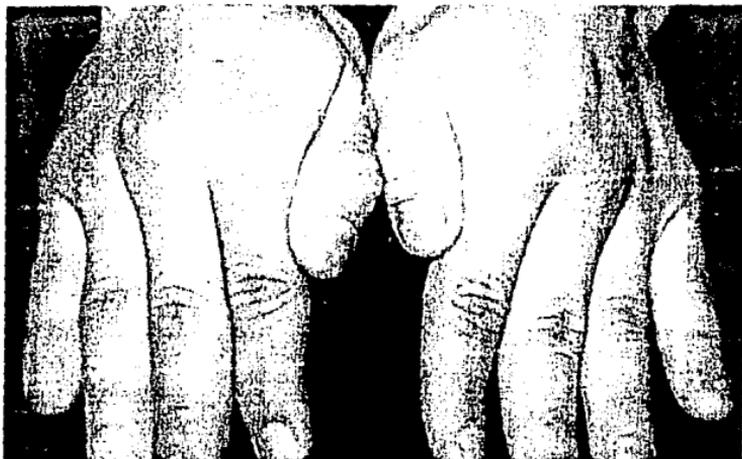
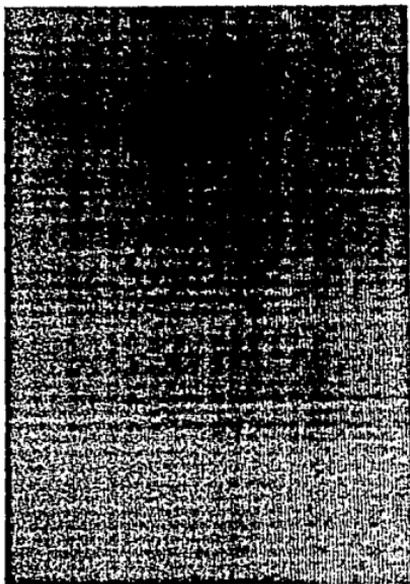


Foto 6

Al final del tratamiento con sulfasalazina
persisten lesiones ungueales.



PLICIA

Foto 8

Lesiones residuales al finalizar el tratamiento con sulfasalazina.





Foto 8

Lesiones cutáneas de amonax en tórax y abdomen.



Foto 9

Misma paciente al final del tratamiento con sulfasalazina.



Foto 10

Dactilitis, observándose escama gruesa



Foto 11

Disminución de la escama y algunas lesiones
al final del tratamiento con sulfasalazina.

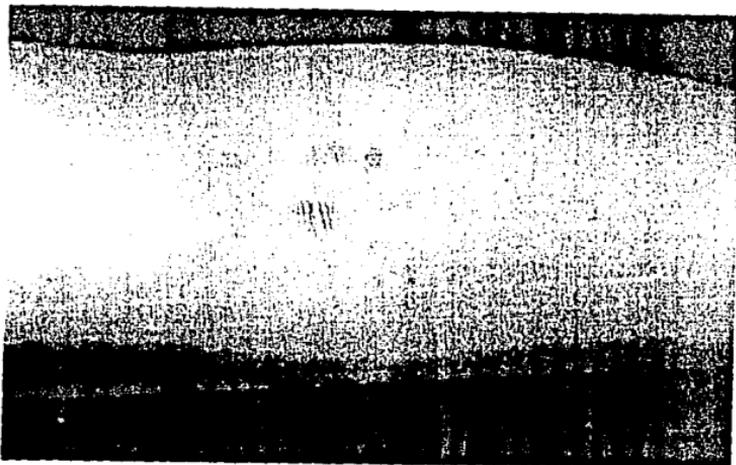


Foto 12

Lesiones de psoriasis invertida de corta evolución.

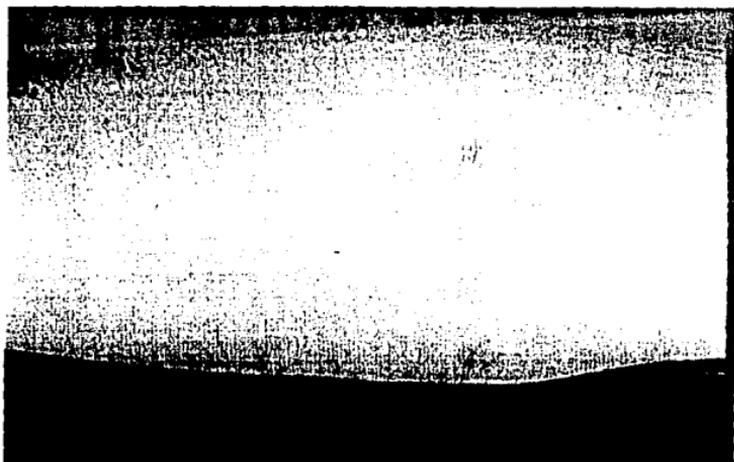


Foto 13

Lesiones residuales al final del estudio

B I B L I O G R A F I A

REFERENCIAS

1. Baker H. In Book. Textbook of Dermatology. Fourth ed. Blackwell London, 1986; Scientific Publications. 1469 - 1532.
2. Saúl A. Lecciones de Dermatología. México, Mendez Cervantes, II ed. 1988; 513 - 523.
3. Abele D, Dobson R L. Psoriasis. Arch Derm 1963,95: 608 - 617.
4. Cortes J. Dermatología Clínica. México, Clínicas de Alergia. II ed. 1972: 635 - 648.
5. Margot J. Le Psoriasis. Dans Le Nouvelle Practique Dermatologie. Masson Paris. 1963 pp 565 - 523.
6. Christophehrs E, Krueger G. Psoriasis. In Fitzpatrick. Dermatology in General Medicine. New York, McGraw Hill eds. 1987 pp 461 - 691.
7. Nasemann Th, Sauerbrey W. Enfermedades Cutáneas e Infecciones Venereas. Madrid; Editorial AC, I ed. 1981:247-254

8. Unna G. Therapeutique des Maladies de la Peau. Paris. 1918.
9. Bechet F. Psoriasis a brief historial review. Arch Derm Syph 1963; 33:327.
10. Hurwitz s. Clinical Pediatric Dermatology. WB Saunders Comp. Philadelphia. 1981 pp 83 - 92.
11. Jacobs Alvin H. Psoriasis en el área del pañal. Simposio sobre Dermatología Pediátrica 1978 en Clínicas Pediátricas de Norteamérica, Interamericana. 2: 221- 222.
12. Russell T.J. Histocompatibility (HLA) antigens associated with psoriasis. N.Engl J Med 1972, 287 : 738.
13. Mordovstev VN. Genetic Factors in Psoriasis. Int J Dermatol 1981, 20 (2) : 99-101.
14. Tiwani J. The Inheritance of Psoriasis, Br J. Dermatol 1982, 106 : 227.
15. Dahl M V. HLA y la Piel In Dobson Thiers. They year book of Dermatology. Year Book Medical Publishers, Chicago 1980 pp 13 - 44.
16. Gottlieb A. Immunologic Mechanism in Psoriasis. J. Am

Acad Dermatol 1988; 18 (6): 1376-80.

17. Klemm C, Mayer H. Plasma exchange therapy in dermatologic diseases, Review of literature and personal experiences in psoriasis vulgaris. Z Hautkr; 1983 58 (15); 1085 - 94.
18. Braun-Falco D, et al. Psoriasis and streptococcal infections 1977, Arch Dermatol 260: 57.
19. Gottlieb A. Immunologic Mechanism in Psoriasis, J Am Acad Dermatol; 1988; 18 (6) 1375 - 80.
20. Orfanos C E. Alterations of Cells Surface as a Pathogenic Factor in Psoriasis. Arch Dermatol 1973, 107 - 38.
21. Gommans JM, et al. Studies on the Plasma Membrane of Normal and Psoriatic Keratinocytes. Preparation of Material and Morphological Characterization. Br J Dermatol 1979, 101: 407 - 13.
22. Gelfant S. The Cell Cycle in Psoriasis. Br. J Dermatol; 1980; 103: 351.
23. Breggaman RD. Nude Mouse-Human Skin Graf Model III. Studies on Generalized Psoriasis. J Invest Dermatol 1980 74:262.

24. Priestley G C. et al. En cita 1.
25. Ryan T J. Microcirculation in Psoriasis; Blood vessels, Lymphatics and Tissue fluid. Pharmacol Ther; 1980, 19 (1) 27 - 64.
26. Glinski W, et al. Defective Function of T-Lymphocytes in Psoriasis. J Invest Dermatol; 1978; 70: 105 - 110.
27. Cormane RH. Immunopathology of Psoriasis. Arch Dermatol, 1981; 270 (2); 201 - 15.
28. Voorheas JJ. Psoriasis as a Possible Defect of the Adenyl-cyclase-cyclic AMP Cascade. Arch Dermatol 1982, 118 (10) 862 - 74.
29. Gold MH, Holy AK. Beta Blocking Drugs and Psoriasis. A Review of Cutaneous Side Effects and Retrospective Analysis of their Effects on Psoriasis. J Am Acad Dermatol; 1988, 19(5) 837 - 41.
30. Marcelo CL. Cyclic Nucleotides, Prostaglandins and Poliamines in Psoriasis. Pharmacol Ther 1980; 297 - 310.
31. Lazarus G.S. (cita 7).
32. Holzeman H; Benes P. Dehydroepiandrosterona Deficiency in

Psoriasis. Hypothesis on the Etiopathogenesis of this Disease. Hautarzt; 1980; 31 (2) : 71 - 5.

33. Morimoto S, Yoshikawa K. Psoriasis and Vitamin D3, A Review of our experience. Arch Dermatol; 1989; 125 (2) 231 - 4.
34. Farber EM, Nall L. An Appraisal of Measures to Prevent and Control Psoriasis. J Am Acad Dermatol 1984; 10 (3) 511 - 7.
35. Farber EM, Nall L. Psoriasis a Disease of the Total Skin. J Am Acad Dermatol; 1985; 12 (1) 150 - 6.
36. Domonkos AN. Andrews. Tratado de Dermatología. Salvat. México. 1982. pp 228 - 246.
37. Rosenberg EW. The Köebner and The Microbial Basis of Psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1988; 18: 151 - 58.
38. Eyre RW, Krueger GG. Response to Injury of Skin Involved and Uninvolved with psoriasis and its relation to Disease Activity. Köebner and "Reverse" Köebner reactions Br J Dermatol. 1982 106: 153 - 59.
39. Whyte HJ. Beughman RD. Acute Guttate Psoriasis in Streptococcal infection. Arch Dermatol 1964; 97: 529-536

40. Tsankov NK. Onset of Psoriasis Coincident with Tetracycline Therapy. *Austral J Dermatol* 1988; 29 (2) 111 - 2.
41. Bryant B. Treatment of Psoriasis. *Am J Hosp pharm*, 1980; 37 (6); 814 - 20.
42. Abel EA. Drugs in exacerbation of Psoriasis *J Am Acad Dermatol*; 1986, 15 (5) 1007 - 22.
43. Antonév AA. Characteristics of The Course of Psoriasis in World War II, Disabled Veterans With a History of Cranio-cerebral Trauma. *Vestn Dermatol Venerol*; 1989 (6) 35-9.
44. Lever WF. Schamburg Lever G. *Histopatología de la piel. Interamericana. Buenos Aires. 1979. 119 - 126.*
45. Zaias. Psoriasis of the Nail. *Arch Dermatol* 1969; 99:567.
46. D.W. Seaven. *Las uñas en el Diagnóstico Clínico. Espaxs S.A. Barcelona. pp 200 - 210.*
47. Hubler WR Jr. Lingual Lesions of Generalized Pustular Psoriasis Report of five cases and a review of the literature, *J Am Acad Dermatol*; 1984; 11 (6); 1069 - 76.
48. Van der Wal N. Geografic Stomatitis and Psoriasis. *Int J*

oral Maxillofac Surg. 1988; 17 (2) 106 - 9.

49. Abraham I, et al (en cita 6).
50. Braverman et al. Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis. J Invest Dermatol 1980; 74:251.
51. Marks et al (en cita 1).
52. Preger R et al (en cita 1).
53. Isoda M. Enhancement of Monocyte Chemotactic Activity in the Sera of Psoriatic Patients after Heat Treatment. Br J Dermatol. 1978; 14:29 - 32.
54. Braun - Falco. Psoriasis Pustulosa Generalisata. Clasificación, Clinical aspects and Therapy. Hautarzt; 1987; 38 (9): 509 - 20.
55. Cohen GL. Psoriatic Arthritis. Progress in Dermatology 1976 10 (2) 15-8.
56. Gordon M. Histopathology and Histochemistry of psoriasis. The active lesions and clinically normal skin. Arch Dermatol 1977; 95; 402 - 407.

57. Sampaio S. An evaluation of topycal therapy of psoriasis. *Dermatology International Congress Serioes. Excepta Medica*, 1979 : 578 - 582.
58. Stern RS. The benefits, costs and risks of topical preparations in the treatment of psoriasis, considerations of cost effectiveness. *Ann Acad Med Singapore*; 1988 17(4) 473 - 6.
59. Doherty V. Treatment of psoriasis. *Practitioner*, 1988; 232 (1454): 1007-8.
60. Goodman A, Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Associate Editors, New York 1980.
61. Martindale S. *The Extra Pharmacopea*. London, James E F Reynolds eds. 28 ed. 1982.
62. Henkes N, Bord J. Alquitranes, conceptos generales e indicaciones. *Piel* 1986; 1: 83 - 85.
63. García Pérez. El Alquitrán de hulla Hoy. *Acts Derma Sifilografas* 1984; 75:19 - 21.
64. Foreman MI. The effect of topical crude coaltar treatment on unstimulated hairless hamster skin. *Brit J. Dermatol* 1979; 100: 700 - 715.

65. Ashton RE. Antralin, Historical and current perspectives. J Am Acad Dermatol. 1983; 9: 173 - 92.
66. Lowel NJ. Psoriasis therapy: a current perspective. West J Med 1983; 139 (2): 184 - 9.
67. Enriquez J. Tratamiento Antipsoriásico con Antralina vs. Alquitrán de Hulla. Estudio Comparativo Abierto con 103 pacientes. Tesis UNAM, CDP, Centro Dermatológico Pascua 1987.
68. Parrish JA, et al. Goeckerman Regime. J Invest Dermatol. 1986 70:111.
69. Baló B. Light and balneotherapy for the treatment of psoriasis in Hungary and in other Socialist countries. Dermatol Monatsschr; 1986; 172 (8) 437 - 46.
70. Di Bensques J. A retrospective study of treatment of psoriasis with Goeckerman-Dihidranol regime. Arkh Patol; 1983; 45(3) 89 - 94.
71. Farber EM. Current concepts in the treatment of psoriasis Drugs; 1984; 28 (4) 324 - 46.
72. Frideman SJ. Management of psoriasis vulgaris with a hidrocolloï occlusive dressing. Arch Dermatol. 1987; 123:

73. Beer P Studies of the effects of vitamin A acid. Dermatologica 1962 ; 124: 1 92 - 95.
74. Rohedes J. Retinoids as regulators of macrophage funtion. Inmunology 1980; 40:467-472.
75. Dorothy B, Windhorst G. The Retinoids. Update: Dermatology in General Medicine 1985, McGraw Hill. New York pp 226 - 237.
76. Parrish. The Effect of Ultraviolet Radiation on the Inmune System. A scientific Round Table 1983. New Mexico.
77. Magaña M. Los Males de la Piel. México, Méndez Oteo, 1987
78. Shelley WB. Shelley D. Advanced Dermatologic Therapy. Philadelphia. WB Saunders Company; 1978. pp 420 - 434.
79. Creighton AM. Therapy in Psoriasis. Lancet 1982: 44.
80. Andres Goth. Farmacología Médica. Buenos Aires, Interamericana 1977. Metotrexate. pp 544 - 47.
81. Gerald T, O'Connor. Detection of Hepatotoxicity Associated with Methotrexate Therapy for Psoriasis. Arch Derma-

tol 1989; 125: 1209 - 1217.

82. Michel Newman. The Role of Liver Bipsies in Psoriatic Patients Receiving Long-term Methotrexate Treatment. Arch Dermatol 1989; 125: 1218 - 1224.
83. Macotela E. Tratamiento de la psoriasis con ametopterina oral. Dermatologia Rev. Mex., 1988; 32: 155 - 159.
84. Henry H, Roeingk Jr. Methotrexate in psoriasis: Revised guidelines. J Am Acad Dermatol; 1988; 1(1): 145 - 155.
85. Jerome L. Pancytopenia Following Low-Dose Oral Methotrexate Therapy for Psoriasis. JAMA, 1988; 259(24) 3594-96.
86. Dick Ap, Grauson MJ. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. Gut 1964;5:437-42.
87. Summers RW, Switz DM. National Cooperative Crhon's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology 1979; 77: 847 - 69.
88. Mc Conkey B, Amos RS. Sulphasalazine in reumatoid arthritis Br Med Jr 1980; 280: 442 - 4.
89. Nielsen OH, Bukahave K. Inhibition of 5 lypoxygenase pa-

thway of arachidonic acid metabolism in human neutrophils
Dig dis Sci 1987; 32: 557 - 82.

90. Aditya k Gupta, Charles N. Sulfasalazine: A potential
psoriasis therapy. J Am Acad Dermatol 1989; 5: 797-800.