

11212

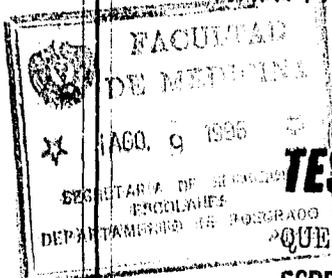
7
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.

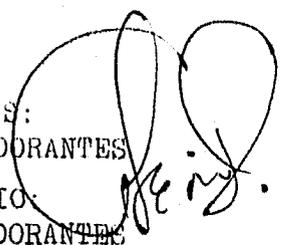
RANITIDINA ORAL EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS.



TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORIGINARIA
PRESENTA
Dra. Judith Alicia Pineda



ASESOR DE TESIS:
DRA. GLADYS G. LEON DORANTES

JEFE DE SERVICIO:
DRA. GLADYS G. LEON DORANTES

JEFE DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO:
DR. AMADO SAUL CANO



MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

INDICE

INTRODUCCION	1
PRIMERA PARTE	
GENERALIDADES DE LA PSORIASIS	
I DEFINICION	2
II HISTORIA	3
III EPIDEMIOLOGIA	4
IV ETIOPATOGENIA	5
Factores genéticos	6
Psoriasis como enfermedad inmunológica	8
Componentes no celulares	8
Componentes celulares	10
Evidencia del papel central de las células T CD4 en psoriasis	13
Antígenos activadores de linfocitos T en psoriasis	14
Factores de crecimiento	15
Modelo para la inmunopatogénesis de la psoriasis	16
Mecanismos desencadenantes	17
V CUADRO CLINICO	19
Topografía	20
Morfología	20
Variedades Clínicas	21
Artropatía psoriásica	27
Diagnósticos diferenciales	29

VI HISTOPATOLOGIA	30
VII TRATAMIENTO	30
Tópicos	31
Sistémicos	33
Terapias combinadas	39

SEGUNDA PARTE

RANITIDINA

I. INTRODUCCION	41
II. ESTRUCTURA QUIMICA	41
III. MECANISMO DE ACCION	42
IV. FARMACOCINETICA	43
V. EFICACIA Y SEGURIDAD	43
VI. DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION	45
VII. REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES	45

TERCERA PARTE

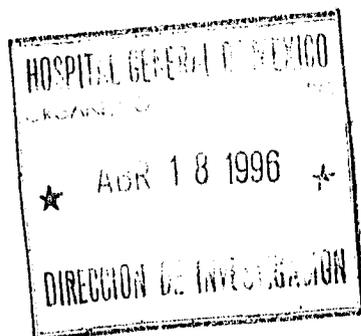
ENSAYO CLINICO

I. INTRUDUCCION	46
II. OBJETIVO	46
III. HIPOTESIS	46
IV. POBLACION Y MUESTRA	47
V. CRITERIOS PARA LA SELECCION DE PACIENTES	47

VI. PROCEDIMIENTO	48
VII. MEDICAMENTO EN ESTUDIO	51
VIII. MONITOREO DE LA ADHERENCIA TERAPEUTICA	52
IX. REACCIONES ADVERSAS	52
X. CUMPLIMIENTO DE LAS RESPONSABILIDADES ETICAS	53
XI. RESULTADOS	53
XII. DISCUSION	57
XIII. CONCLUSIONES	58
XIV. ANEXOS	60
XX. BIBLIOGRAFIA	61

TESIS QUE FUE REVISADA Y REGISTRADA EN LA UNIDAD DE
EPIDEMIOLOGIA CLINICA REGISTRO: DIC/95/109/03/145. FUE
REVISADA Y APROBADA PARA SU IMPRESION POR LA DRA. GLADYS
LEON DORANTES, MEDICO DE ESTA UNIDAD.

Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.



DEDICATORIA

A Dios, que es mi compañía y fortaleza, por su amor demostrado en cada acontecer de mi vida.

A Mis Padres: Humberto Pineda Santos y María Judith de Pineda, la mayor bendición que el Señor me ha dado; motores en mi vida que me han impulsado y apoyado a lograr mis metas sin escatimar esfuerzos de su parte.

Para ellos, todo mi amor, respeto y admiración.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Pizá B. y Sra. María Eugenia de Pizá, "mi Familia Mexicana", por todo su cariño y apoyo incondicional.

A mis hermanas María de los Angeles; Fabiola Margarita y Elisa, por su ternura, por estar siempre conmigo, tanto en los buenos como malos momentos, animándome a seguir adelante.

A mi abuela Elisa de Pineda, por su ejemplo, ternura y amor.

A mis tíos: Alicia Pineda S; Inés P. de Aguirre; Margarita Orlandi; y especialmente a Juan José Pineda por ser, además de tío, amigo incondicional.

A mis Maestros Dr. Amado Saúl, Dr. Jorge Peniche, Dr. Rafael Andrade y Dra. Patricia Mercadillo por sus enseñanzas, su confianza, y sobre todo por su gran calidad humana.

A la Dra. Gladys León Dorantes por sus enseñanzas, su paciencia y su tiempo en la elaboración de esta tesis.

A los Dres. Jorge Sanabria; Eugenio Carrasco; Ivone Arellano; Amelia Peniche; Olga Isunza; Fernando Blancas, por su disposición a la enseñanza, sobre todo por las palabras de aliento, sus sonrisas y el apoyo que siempre me brindaron.

Al QFB Alejandro Bonifáz por ser además de maestro, amigo.

A mis amigos y compañeros Beatriz Cobos B; Lorena Estrada y Salvador Padilla, por su apoyo incondicional, por compartir conmigo buenos y malos momentos; en ellos se hace cierta la frase "Un amigo es en todo tiempo, quien encuentra un amigo, encuentra un tesoro".

A Claudia R y Gerardo Napky; Isabel Lomelí; Rodrigo García Baca; Raúl y Luz Ma. Galeano; Teresa Lanza; Guadalupe León, con quienes he compartido gratos momentos, y de quienes he recibido cariño, amistad y apoyo.

A Noé Linares Pérez por su apoyo y amistad: el buen amigo es el que nos hace mejores, que nos ayuda a enfrentar situaciones difíciles y a no desperdiciar las oportunidades de la vida. Gracias por ser ese amigo especial.

A los pacientes del Hospital General de México, especialmente los que participaron en éste estudio, por enseñarme a ser mejor médico y sobre todo, mejor persona.

Al Sr. José Luis Becerril, por su colaboración en la elaboración de éste trabajo.

A ésta grande y bella tierra, México, por abrirme los brazos. Siempre la llevaré en mi corazón.

A los Laboratorios Senosian, por su apoyo en la elaboración de éste trabajo.

RANITIDINA ORAL EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS.

INTRODUCCION.

La psoriasis es un padecimiento frecuente en todo el mundo y lo es más en individuos de origen anglosajón. En la consulta dermatológica en México se ve con una frecuencia de aproximadamente el 2%. Es una enfermedad crónica de la piel que se presenta en brotes de placas eritematoescamosas, con escama gruesa y adherente, de aspecto yesoso y que se localizan sobre todo en salientes óseas. Cuando se observa lo anterior, el diagnóstico clínico es relativamente sencillo. Sin embargo, hay gran variabilidad en la expresión clínica así como en las respuestas a las diferentes alternativas terapéuticas. Esto representa un manejo difícil. Se pueden ofrecer diversas modalidades terapéuticas como son fármacos administrados tópicamente (alquitranes, corticoides, antralina, calcipotriol, etc.), fototerapia (helioterapia, puvaterapia, re-puvaterapia, etc.), fármacos administrados en forma intralesional (ciclosporina, 5-fluoruracilo, etc.) y fármacos administrados en forma sistémica, generalmente por vía oral (metotrexate, ciclosporina, retinoides, etc.) El tratamiento indicado en cada caso dependerá de diversos factores como edad, variedad clínica, severidad, complicaciones, tiempo de evolución y tratamientos previos, así como disponibilidad, costos y experiencia del médico tratante. Cada modalidad de tratamiento tiene ventajas y desventajas. Por el momento no se cuenta con el tratamiento ideal.

Algunos reportes de la respuesta de la psoriasis a la administración oral de ranitidina alentaron a diseñar un estudio clínico controlado con placebo para evaluar la eficacia de este fármaco como una nueva alternativa de tratamiento sistémico.

En el presente trabajo se revisarán en una primera parte algunos aspectos sobre la psoriasis en general, en una segunda, aspectos sobre la ranitidina y por último el ensayo clínico controlado realizado.

PRIMERA PARTE

GENERALIDADES DE LA PSORIASIS.

I. DEFINICION

La psoriasis es una enfermedad crónica, inflamatoria y recurrente de la piel, de causa desconocida, generalmente de curso benigno, con variadas formas clínicas de presentación; caracterizada por hiperplasia epidérmica y aceleración en el intercambio epidérmico. Constituida clínicamente en sus formas clásicas por placas eritematoescamosas, con escama gruesa y adherente, de aspecto yesoso, localizadas habitualmente en superficies de extensión, salientes, piel cabelluda y uñas, aunque puede presentarse en cualquier parte de la superficie cutánea.(1,2).

La lesión primaria en la psoriasis es una placa eritematosa, recubierta por una escama de aspecto blanquecino o nacarado, que por coalescencia forma lesiones de las más diversas formas: guttata, geográfica, anular, serpiginada, circinada o figurada.

Las zonas más comúnmente afectadas son: codos, rodillas, piel cabelluda, ingles y uñas, muchas veces adoptando cierta simetría. La extensión de las lesiones es variable: desde una placa única hasta la afección de toda la superficie corporal, como sucede en la psoriasis eritrodérmica. (5). Su curso es inconstante. Puede permanecer localizada en piel cabelluda o en codos por períodos indefinidos o desaparecer completamente, recurrir o diseminarse.

Los síntomas subjetivos de la enfermedad son resequedad y prurito que pueden causar molestias extremas. (6). Su causa es aún desconocida, para algunos es multifactorial. Varios estudios demuestran que existe un factor hereditario involucrado.

Hay además factores ambientales que pueden precipitar o agravar la enfermedad: traumatismos de la piel, infecciones estreptocócicas, estrés y ciertas drogas. (3).

Los cambios histológicos en la enfermedad son usualmente diagnósticos: hiperplasia epidérmica, disminución o ausencia de la capa granulosa y puede haber pequeñas colecciones de neutrófilos en el estrato córneo (microabscesos de Munro). La dermis papilar es prominente y contiene vasos sanguíneos aumentados en tortuosidad, con infiltrado mononuclear perivascular.

Si bien existen varios tratamientos efectivos para la psoriasis, ninguno produce la curación de la enfermedad y todos se asocian con efectos secundarios importantes.

II. HISTORIA

Hacia los años 25 a.c. Celsus describe una enfermedad que denominó "Impeto", "Impétigo" o "Ataque", en lo que parece ser la primera descripción de la psoriasis. En los años 460-375 d.c. Hipócrates, en su documento Corpus Hippocraticum, le llamó "Psora" a la erupción escamosa; y más tarde hacia los años 133-200 d.c. Galeno fue el primero en usar la palabra "Psoriasis" para designar lesiones pustulosas, y la palabra "Lepra" para lesiones escamosas. (7).

Robert Willan, médico inglés (1757-1812), identificó la forma de impétigo descrita por Celsus como psoriasis, y en 1808 se aceptó como una entidad con 11 tipos clínicos en base a la forma, tamaño, evolución y topografía. Además separó a dos enfermedades como entidades psoriasiformes: "Lepra Gaecorum" y la "Psora Leprosa". Estas dos entidades correspondían a variedades de lepra y no fue hasta 1816-1880 que Ferdinand Von Hebra -con una de las más brillantes descripciones clínicas de la psoriasis- separó a la lepra de la psoriasis y estableció que eran entidades diferentes.

En el México de la época precolombina se le conocía a la psoriasis con gran diversidad de nombres, entre ellos el de "sarna mentagra" según lo referido en el Códice Badiano y en la Historia General de la Nueva España de Saluagún. Los aztecas empleaban plantas medicinales, baños de vapor, drogas alucinógenas y psicoterapia como tratamientos para esta enfermedad, mencionándose buenos resultados para sorpresa de los conquistadores.

Han sido varias las descripciones y estudios realizados en torno a la psoriasis, sobresaliendo entre ellos: Unna, quien describió la similitud clínica con el eczema seborréico; Brock, que aportó como medio diagnóstico el raspado metódico; Alibert, que reconoció la asociación entre psoriasis y artritis (1838-1094). Heinrich Koebner describió la reacción isomórfica que lleva su nombre.

John Cummings Munro, con la colaboración de Raymond Sabouraud, hace la descripción histológica detallada de la psoriasis (1858-1910), describiendo Munro la presencia de los abscesos en la capa córnea que actualmente llevan su nombre. (7).

III. EPIDEMIOLOGIA

La psoriasis es una enfermedad que afecta por igual a ambos sexos, sin embargo las mujeres tienden a desarrollarla antes que los hombres. Puede iniciar en cualquier etapa de la vida, a más temprana edad su evolución es más severa. En los pacientes con historia familiar de psoriasis ésta tiende a aparecer más temprano que en los que no cuentan con antecedentes positivos. Se presenta con más frecuencia en personas de piel blanca (la mayor incidencia de la enfermedad se ha reportado en Dinamarca con un 2.9%) pues al parecer, un mayor número de melanocitos y por ende una mayor producción de melanina, juegan un papel protector en la psoriasis. Ejemplo de ello es la poca incidencia en personas de raza negra. (8).

No se ha reportado en indios americanos ni en aborígenes de la isla Samoa. En África y América la incidencia es baja; el promedio del norte de Europa ha sido del 2% y en Estados Unidos de 1.4%.

En México la psoriasis está dentro de las 15 enfermedades de la piel más frecuentes, constituyendo el 2% de todas las dermatopatías (1)

IV. ETIOPATOGENIA

Pese a la gran cantidad de información y los múltiples focos de interés en este tema, poco sabemos de los mecanismos íntimos de la génesis de la placa psoriática. Muchos de los hallazgos experimentales provienen de estudios *in vitro* que no reproducen fielmente las complejas interrelaciones entre los elementos presentes en la piel.

La psoriasis se considera como una enfermedad con patogénesis multifactorial. Los investigadores no han identificado un factor predominante. Se ha visto que el evento inicial de la psoriasis es probablemente el trauma a la piel que desencadena una reacción inflamatoria combinada con una respuesta inmune, aunado a factores genéticos propios del individuo.

Diversos estudios han identificado la migración de neutrófilos como un factor importante en el desarrollo de la psoriasis. Las citoquinas, las interleucinas y el fenómeno inflamatorio son focos importantes de estudio, ya que tienen influencia en la producción de queratinocitos.

El sistema de nucleótido cíclico ha sido objeto también de interés. Recientemente se han hecho consideraciones de otros aspectos de este sistema en la regulación, diferenciación y producción de queratinocitos así como en la respuesta inflamatoria.

Algunas drogas pueden modificar la producción de queratinocitos y tener efecto en el desarrollo de la psoriasis. El leucotrieno B del sistema del ácido araquidónico es un factor importante en el proceso inflamatorio y desarrollo de microabscesos e infiltración neutrofílica de la piel. También juegan un papel de suma importancia la respuesta inmune y de ésta los linfocitos T de la piel. (9).

Factores Genéticos

La base genética de la psoriasis es incuestionable, aunque no se ha establecido con claridad el modo de herencia. Los argumentos a favor de una predisposición genética de la enfermedad son:

- Una incidencia elevada de psoriasis entre los parientes de enfermos psoriásicos.
- Alta concordancia para la enfermedad en gemelos.
- Asociación significativa entre el hecho de padecer la enfermedad y ciertos antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad.

Actualmente hay evidencia de lesión en el locus del brazo largo del cromosoma 17. Hoede encontró una historia familiar positiva en un 56% de los pacientes. Helligren describe que el 6.4% de los parientes de enfermos de psoriasis tenían psoriasis. Lomholt encontró una aparición familiar de psoriasis en un 91% de los casos en la comunidad cerrada de las Islas Faroes. Se admite en general que aproximadamente un tercio de los pacientes con psoriasis tiene algún pariente con la enfermedad. Se estima que cuando uno de los dos progenitores padece psoriasis, el 8.1% de sus descendientes tendrá la enfermedad. Esta cifra asciende al 41% cuando ambos progenitores tienen psoriasis. Existen algunos árboles genealógicos en los que la enfermedad parece transmitirse de un modo autosómico dominante. Sin embargo, en la mayoría de los casos la herencia parece ser multifactorial, implicando el efecto de varios genes. (5).

Los estudios de gemelos muestran una concordancia del 65 al 70% en monocigóticos, y del 15 al 25% en dicigóticos. El análisis de los datos de Bandrup y cols. en gemelos sugiere la contribución de factores genéticos en la edad de inicio, tipo clínico, curso y severidad de la enfermedad. No obstante, debido a la poca concordancia en los gemelos monocigóticos, es deducible que otros factores ambientales influyan significativamente en la patogenia de la psoriasis. (2,3,5,10).

Un mayor interés se ha centrado en los antígenos de histocompatibilidad asociados a la psoriasis. Se ha encontrado relación entre psoriasis y los HLA-B13, B17, B37 y Cw6. La asociación más importante es con el HLA-Cw6 con un riesgo relativo de padecer la enfermedad de 9 a 15 para los portadores de este haplotipo. Los HLA-B13, B17 y B37 se encontrarían secundariamente asociados a HLA-Cw6. Se ha descrito también la asociación entre HLA-DR7 y psoriasis, aunque con un bajo riesgo relativo. Las distintas expresiones clínicas de la psoriasis podrían presentar HLAs con asociaciones diferentes. Así los pacientes con psoriasis flexural no muestran frecuencias elevadas de HLA-B13 y B17, y el HLA-B13 parece asociarse con un inicio precoz de la enfermedad y exacerbaciones relacionadas con infecciones por estreptococos.

Los pacientes psoriásicos con artritis tienen mayor frecuencia de HLA-B13 y B17. Si existe espondilitis, hay una fuerte correlación con el HLA-B27. La asociación entre HLA-B27 y artritis sin espondilitis es menos segura. Los HLA-A6, B38 y DR4 se encuentran en mayor proporción en los pacientes con atopatía psoriásica en general. (3,5,10). En algunas series, la psoriasis palmoplantar se asoció al HLA-B8. La incidencia de HLA-B13, B17 y B37 es normal en la acrodermatitis crónica y en la psoriasis pustulosa generalizada. En esta última forma existe una fuerte correlación con el HLA-B27, tal vez explicada por la frecuente asociación a la poliartritis.

La asociación entre determinados HLA's y psoriasis sugiere que la predisposición genética a padecer esta enfermedad podría estar relacionada con genes que desempeñan un papel directo en la regulación de la respuesta inmune o próximos a ellos. Existen estudios con marcadores genéticos (grupo sanguíneo Lewis, sistema MNSS y gen Z del déficit de alfa-antitripsina), habiéndose encontrado algunas correlaciones positivas en poblaciones concretas (2,5,10).

Psoriasis como enfermedad inmunológica

La relación entre ciertos antígenos HLA y psoriasis, así como la persistencia de la enfermedad a través de la vida, son manifestaciones que sugieren existencia de "memoria" y las exacerbaciones y remisiones de la actividad de la enfermedad involucran una respuesta inmune crónica.

Por otra parte, tratamientos efectivos para la psoriasis como la ciclosporina A, los esteroides, metotrexate y fotoquimioterapia, tienen efecto inmunosupresor.

Los componentes celulares y los no celulares del sistema inmune están implicados en el proceso psoriático. (3).

Componentes no celulares:

Se conoce la participación de todos los derivados de factores séricos de crecimiento celular, así como de los factores humorales no celulares en el mantenimiento y resolución de la psoriasis.

La participación de los factores humorales en la regulación de expresión de la enfermedad surgió de la observación del desarrollo de la psoriasis localizada, posterior a un traumatismo a la piel.

En todos los pacientes con psoriasis, las áreas de piel dañada tienen una forma individual de reaccionar, aunque similar. Algunos pacientes que tienen negativa esta reacción tampoco desarrollan psoriasis en el sitio de la lesión, produciendo por el contrario involución cuando hay la dermatosis. A este fenómeno se le llama "reacción de Koebner inversa".

Se han observado varias anomalías en el plasma de pacientes con psoriasis, entre ellas aumento en la proteína C reactiva y alfa 2 macroglobulina; las cuales se han relacionado con la severidad de la enfermedad. Sin embargo se presentan en forma inconstante y hay hallazgos similares en otras enfermedades, por lo que se considera que probablemente son secundarias al proceso mismo de enfermedad.

Se ha encontrado además incremento de los niveles séricos de IgA y la mayoría de los complejos inmunes séricos detectados son del tipo IgA. (3). No obstante se ha asociado su presencia más al proceso inflamatorio que desencadena la enfermedad que a la enfermedad misma.

Comparados con individuos normales, el suero de pacientes con psoriasis es reducido en monocitos, pero tiene elevada la actividad quimiotáctica de los neutrófilos. El suero de pacientes psoriásicos contiene varias clases de factores anti-IgG los cuales se han observado también en piel y linfocitos. (2,3,4,5). Se ha encontrado que algunos anticuerpos de suero y estrato córneo están ligados a las escamas de las lesiones psoriáticas. Además anticuerpos específicos para el núcleo de las células basales, unidos a las membranas de células linfoides y neutrófilos circulantes. (3,9).

Componentes Celulares

a) Sangre periférica

Linfocitos T:

Numerosos reportes describen defectos en la inmunidad mediada por células en la psoriasis, incluyendo disminución en la respuesta a la sensibilización con químicos que inducen dermatitis por contacto alérgica. Hay una disminución en la reactividad a cambios intradérmicos con antígenos. Asimismo se observa un retardo en la respuesta de la estreptoquinasa y estreptodornasa. *In vitro* la respuesta proliferativa de los linfocitos psoriáticos a mitógenos está disminuida.

Monocitos:

Se ha reportado anomalía en la función de los monocitos en la psoriasis. Esto incluye aumento en la quimiotaxis a varios agentes, persistiendo aún en pacientes que tengan resolución completa de las lesiones en piel; aumento en la reducción del tetrazolium y una significativa elevación en la capacidad fagocítica y bactericida en relación a los monocitos de sujetos normales. Hay además una disminución de monocitos en sangre periférica de los pacientes con psoriasis que expresan antígenos HLA-DR, comparados con individuos normales. Esto puede causar disminución en la función presentadora de antígenos. El suero de pacientes con psoriasis contiene uno o más factores que interfieren con el interferón gamma y la inducción de la expresión de antígenos HLA-DR en cultivos de monocitos de algunos pacientes.(3,9).

Neutrófilos:

Excepto por el conteo elevado de neutrófilos en sangre periférica en pacientes con psoriasis no tratada, en ausencia de infección, la proliferación, maduración y desarrollo

de éstos no parecen afectarse en la psoriasis. Sin embargo, los neutrófilos en estos pacientes tienen alterada su capacidad de quimiotaxis. Presentan además un aumento en la adherencia a las células endoteliales *in vitro*. La observación de que el Carbonato de Litio puede exacerbar la psoriasis apoya la noción que los neutrófilos juegan un papel primario en la patogénesis de la misma; aunque es de hacer notar que el litio también inhibe la adenil-ciclasa y altera la función inmunológica. Los cambios observados en los neutrófilos de los pacientes con psoriasis probablemente no son intrínsecos de dichas células, si no secundarios a la enfermedad. (3).

b)Piel

Epidermis:

Un pequeño número de linfocitos T están también presentes en la epidermis de las lesiones psoriásicas. Se ha reportado que en las lesiones tempranas de psoriasis en gotas hay activación de células T CD4, y que la resolución de las lesiones coincide con un incremento epidérmico de la entrada y activación de células T CD8. Esta activación de los linfocitos T se ha observado cerca de los procesos dendríticos de las células epidérmicas presentadoras de antígenos, células de Langerhans, las cuales aumentan en número total y en expresión de HLA-DR. Este incremento es explicado en parte por la presencia de una subpoblación de células de Langerhans en la epidermis psoriásica como HLA-DR, pero la diferencia de antígenos CD1 es característicamente expresada por las células de Langerhans. Sin embargo, estas células dendríticas DR+CD1 no son específicas para la psoriasis, ya que se han encontrado en lesiones de otras enfermedades benignas inflamatorias de la piel en las cuales las células T CD4 son preferentemente activadas. También se ha reportado en lesiones psoriásicas la presencia de células epidérmicas no Langerhans DR+CD1. (3,4,5). Se ha encontrado un incremento en la capacidad de las células epidérmicas lesionales de inducir la activación y proliferación de

células T, debido a la población de células no Langerhans DR+CD44HLA-DR+ presentadoras de antígenos.

Dermis:

El infiltrado dérmico en las lesiones psoriásicas está compuesto por linfocitos T y macrófagos con una pequeña cantidad de linfocitos B y neutrófilo; además de células dendríticas presentadoras de antígenos (células de Langerhans), que se encuentran aumentadas en número. En dicho infiltrado, la proporción de células T CD4 en relación a CD8 es mayor que la correspondiente proporción en sangre, lo que sugiere una actividad selectiva nueva de las células T CD4 en las lesiones establecidas. La mayoría de los linfocitos T HLA-DR activados presentes son de la subpoblación CD4, (4,5). La presencia y la proximidad de los linfocitos T CD4 activados y de células presentadoras de antígenos de varios fenotipos, tanto en epidermis como en dermis de lesiones psoriásicas, proveen una fuerte evidencia circunstancial de respuesta inmune local.

En base a estas observaciones se propone que la psoriasis es un desorden con **proliferación anormal de queratinocitos mediada por células T**, y que algunos medicamentos efectivos en el tratamiento de la psoriasis -como la ciclosporina A- tienen un efecto selectivo en la activación de células CD4.(3,9,12)

Evidencia del papel central de las células T CD4 en psoriasis

La ciclosporina A es una nueva aproximación terapéutica eficaz en la psoriasis. Sus acciones se ejercen a nivel del sistema inmunológico. De los estudios con ciclosporina A en pacientes con psoriasis se han derivado nuevos datos sobre la inmunología de la enfermedad.

Estudios inmunohistológicos de lesiones psoriásicas durante el tratamiento con ciclosporina muestran una disminución en el total de células T CD4 y CD8 en dermis y epidermis, manteniéndose las células T DR+ CD4 aún después de la resolución de las lesiones, desapareciendo únicamente de la epidermis antes de que haya mejoría clínica cuando la ciclosporina A es inyectada en forma intralesional; probablemente debido a la elevada concentración de la droga en la piel. Las células T CD4 activadas producen una variedad de citoquinas, las que pueden estar involucradas en el inicio y mantenimiento del proceso psoriático.

El bloqueo por la ciclosporina A de la producción de citoquinas por esas células T, por ejemplo IL-2, IL-4, IL-6 e interferón gamma podría inhibir el proceso psoriático. Cabe mencionar que la ciclosporina A tiene también otros sitios de acción en la psoriasis. Por ejemplo, ejerce un efecto directo en la proliferación de los queratinocitos; pero el mayor sitio de acción es en las células T CD4 activadas, las que parecen tener un papel central en la psoriasis. La mejor evidencia del papel de estas células es el tratamiento con anticuerpos monoclonales para el antígeno CD4, (3, 4, 12).

Antígenos activadores de linfocitos T en psoriasis

La naturaleza de los antígenos que activan los linfocitos T en psoriasis ha permanecido oculta. Sin embargo se ha establecido la asociación clínica entre las infecciones agudas por estreptococos beta hemolíticos y las erupciones de la piel en psoriasis guttata. Esto sugiere que los antígenos estreptocócicos pueden estar involucrados como disparadores de la psoriasis. También se ha asociado la presencia de amigdalitis con exacerbación de la psoriasis y se ha visto remitir ésta con amigdalectomía o tratamiento con rifampicina, penicilina o eritromicina. (12, 13).

En apoyo a observaciones clínicas se ha reportado que hay exacerbación de placas psoriásicas cuando se inocula bacterias muertas; produciendo incluso aparición de nuevas lesiones en sitios distantes. (12, 10).

Recientemente se han aislado clones de células T estreptococo específicas en las lesiones de pacientes con psoriasis guttata, pero su papel en la patogénesis de la psoriasis está por determinarse. (9, 3). Asimismo se ha involucrado antígenos de células T activadas por virus. La exacerbación de la psoriasis en pacientes VIH+ sugiere que el virus de la inmunodeficiencia o los organismos oportunistas, como *Cándida*, pueden disparar el proceso psoriático. (3, 4, 12).

Se ha demostrado similitud serológica homóloga entre queratina y la proteína M estreptocócica, en el caso de infecciones por estas bacterias. (12).

Transformación de factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son otras citoquinas que estimulan el crecimiento de las células epidérmicas en la psoriasis. Además pueden contribuir a los efectos de la angiogénesis en dermis, presentes en esta enfermedad.

Interferón gamma:

Es una molécula con propiedades antimicrobianas, antivirales e inmunológicas, producto de los linfocitos T activados. Esto se ha demostrado en líquido seroso extraído de ampollas psoriáticas. También induce la expresión HLA-DR por los queratinocitos normales, células de Langerhans y células endoteliales; además de estimular la producción de interleucina 1. (3, 4).

Tanto el interferón alfa como el gamma son capaces de inducir o exacerbar la psoriasis. En recientes estudios se ha sugerido la posibilidad de diferentes respuestas al interferón gamma por parte de los queratinocitos normales y psoriáticos. Se ha detectado una proteína cuya producción está inducida por interferón, conocida como IP-10 (interferon induced protein 10), que se encuentra elevada en las placas psoriáticas y que podría actuar como factor quimiotáctico para neutrófilos, monocitos y linfocitos T como promotor del crecimiento de los queratinocitos. Esta proteína podría ser la responsable de la inducción de la psoriasis tras la administración de interferón gamma.(4, 12).

Otros grupos de moléculas han sido investigadas en las placas psoriáticas, por ejemplo, la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM) inducida por IL-1 e interferón gamma. Esta se encuentra elevada en la placa psoriática y sus niveles disminuyen tras la PUVA-Terapia. (5, 9).

Factor de Necrosis Tumoral Alfa:

Ha sido identificado en las lesiones psoriásicas expresado por los macrófagos en la dermis papilar y en epidermis en forma focal, por las células de Langerhans. La administración sistémica de Factor de Necrosis Tumoral Alfa en pacientes psoriásicos produce una resolución sustancial de las lesiones aún cuando éstas sean extensas y rebeldes al tratamiento.

Modelo para la Inmmpatogénesis de la Psoriasis

Basado en los hallazgos descritos se propone que la psoriasis es una enfermedad inmunológica, que requiere la presentación del antígeno -viral, estreptocócico, etc.- por las células presentadoras de antígeno clase II para linfocitos T CD4 epidérmicos en la iniciación de la enfermedad. (4, 3). Esto resulta en la activación de las células T CD4 que a su vez producen citoquinas como IL-2, IL-6 e IL-8, que pueden estimular directamente la proliferación del queratinocito y el interferón gamma; que a su vez puede inducir la expresión de ICAM-1 por los queratinocitos y células endoteliales. Además hay extravasación de leucocitos, incluidas células T de memoria, que expresan antígenos linfocitarios cutáneos asociados HECA-452 de la sangre en la lesión; los que provienen de la inducción de ELAM-1 y VCAM-1 en las células endoteliales por el Factor de Necrosis Tumoral Alfa e IL-1 secretada por queratinocitos y macrófagos.

Los queratinocitos psoriásicos pueden estimularse por interacción con citoquinas derivadas de células T para sintetizar sus propias citoquinas, que pueden actuar de forma autocrina o paracrina en el proceso de autoperpetuación. (12, 13). Posiblemente diferentes citoquinas, y por lo tanto, diversas subpoblaciones de células T, están involucradas en varios estadios de maduración y resolución de la lesión.

En caso de daño epidérmico (reacción de Koebner) hay una activación directa de queratinocitos que inician el proceso de estimulación y producción de citoquinas y la subsecuente proliferación epidérmica. No obstante algunas lesiones psoriásicas pueden solamente ser inducidas por esa vía. También se involucran otros factores que controlan la expresión de la enfermedad, como son los genéticos. (13).

Mecanismos Desencadenantes

Estrés :

Se conoce bien que el estrés es un factor iniciador en la aparición y exacerbación de la psoriasis. Se ha descrito el concepto psiconeuroinmunológico en relación al estrés, que propone que en pacientes psoriásicos hay anomalías en las concentraciones de algunos neuropéptidos que se sabe son alterados en el cerebro por el estrés. Por tanto no es correcto el concepto de que la psoriasis se deba a alteraciones nerviosas.

Como parte del cuidado integral del paciente psoriásico también debe incluirse estrategias para reducir el estrés. (14).

Infecciones:

Se sabe que los linfocitos T desempeñan un papel central en la patogenia de la psoriasis y es posible que antígenos estreptocócicos sean los detonadores presentes en la piel capaces de iniciar el proceso de la enfermedad. (15, 16). Esto ha sido demostrado sobre todo en pacientes con psoriasis guttata. Se ha reportado además la exacerbación de la psoriasis en la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Es conocido que este virus invade las células de Langerhans y las activa, lo que probablemente magnifique el proceso psoriático. (16,17).

Clima:

Los climas fríos exacerbaban la psoriasis y, por el contrario, los climas cálidos la mejoran. Prueba de ello es su mayor incidencia en Dinamarca y países europeos como ya fue mencionado anteriormente.

Factores Endocrinológicos:

Durante la pubertad y la menopausia se produce un incremento de la psoriasis. Sin embargo durante el embarazo las lesiones remiten, probablemente por efecto de los estrógenos o por "tolerancia inmunológica".(1,2,6).

Calcio:

Múltiples reportes mencionan la importancia del calcio en la psoriasis debido a que la hipocalcemia produce exacerbación de la enfermedad. Este hecho ha puesto en boga el uso de derivados de la vitamina D para el tratamiento de la psoriasis. (9,18).

Fármacos:

Varios medicamentos pueden agravar la psoriasis; aunque no se conoce el mecanismo exacto por el que se lleva a cabo este fenómeno. Se han postulado varias teorías para tratar de explicarlo, sin que ninguna sea totalmente satisfactoria. Entre estos medicamentos se encuentran: litio, beta-bloqueadores, antipalúdicos (cloroquinas) y antiinflamatorios no esteroideos. (2,3)

Alcohol:

Se ha encontrado una elevada incidencia de ingesta alcohólica en pacientes con psoriasis, como un mecanismo de escape para aliviar sentimientos de frustración, depresión y ansiedad, producidos por la enfermedad. Sin embargo no se ha comprobado el efecto nocivo del alcohol en la exacerbación o remisión de la misma. (2).

Traumatismos:

Koebner en 1872, describió la presencia de lesiones psoriásicas secundarias a traumatismos. A dicho cuadro se le dió el nombre de Fenómeno de Koebner, que se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes que padecen la enfermedad. Este fenómeno tiene la ley del "todo o nada" o sea que los pacientes que lo presentan pueden manifestarlo en cualquier parte de la piel que sea dañada. No obstante los pacientes "Koebner negativos" no desarrollan las lesiones en ninguna parte de la piel que sufra algún traumatismo.

Se ha reportado además que los pacientes Koebner positivos pueden transformarse en negativos y viceversa.

Existe también el llamado Fenómeno de Koebner inverso, que se caracteriza por que los pacientes mejoran de sus lesiones cuando éstas sufren algún traumatismo.(2,4,6,8)

V. CUADRO CLINICO

Como ya se mencionó, la psoriasis es una enfermedad de curso generalmente benigno, crónico y recurrente, sin que hasta la fecha se halla encontrado remisión total y permanente de la misma por algún fármaco.

Las características clínicas de la enfermedad son las siguientes:

Topografía

Puede ser una enfermedad localizada a un segmento corporal, diseminada o generalizada como en el caso de las eritrodermias psoriáticas. En sus formas clásicas presenta como sitios de predilección las salientes óseas como rodillas y codos, piel cabelluda y de tronco preferentemente la región sacrocóxigea. Generalmente las lesiones son simétricas. Muy rara vez se encuentra en palmas y plantas (psoriasis palmo-plantar) y en pliegues (psoriasis invertida). (1,2). En un 33% podemos encontrar afección de genitales. Es más frecuente en hombres, donde puede llegar a presentarse hasta en un 50%.

Morfología

Se caracteriza por placas eritematosas, elevadas sobre la superficie, con bordes bien definidos, que no son activos, cubiertas por una escama blanca, gruesa y adherente, que tiene un aspecto "yesoso", difícil de desprender. El raspado con cucharilla, produce la sensación de estar raspando una vela de parafina (signo de la bujía o de la parafina). Cuando se efectúa el desprendimiento de dichas escamas queda además un puntilleo fino de sangre, denominado signo del "Rocío Sangrante o de Auspitz", patognomónico de la enfermedad. En torno a las lesiones puede encontrarse además un halo de piel clara conocido como Anillo de Woronof. (1,2,3,4).

La psoriasis puede afectar además anexos, como las uñas, que se encuentran lesionadas en un 25 a 50% de los pacientes siendo más frecuente en personas de edad avanzada. Clínicamente se presentan las uñas opacas y blanquecinas, y en casos severos puede incluso haber pérdida total de las mismas.

Los tipos de afección ungueal son :

Hoyuelos: Es la forma más frecuente y se debe a pequeñas afecciones localizadas del plato ungueal.

- Onicosis terminal: En la que hay separación de la uña del lecho ungueal y es la que con más frecuencia produce la pérdida total de las uñas.
- Hiperqueratosis subungueal: hay deformación o destrucción de la uña por hiperqueratosis subungueal.
- Manchas en aceite: son máculas parduzcas que se presentan en el lecho ungueal, por debajo de la lámina ungueal. (1,2,6).

VARIEDADES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la psoriasis son muy heterogéneas. El espectro morfológico puede variar desde lesiones en gota o puntata, en grandes placas y eritrodérmica. Individualmente las lesiones pueden tener un aspecto rojo brillante, escamoso e incluso hipertrófico y ostráceo. La morfología clínica puede variar en relación a la edad, localización o evolución de las lesiones. Las clasificaciones morfológicas son de poca utilidad clínica, porque el mismo paciente puede presentar morfologías variadas en distintos brotes e incluso en el mismo brote.

Las variedades clínicas son diferentes en cuanto a extensión, intensidad y forma de presentación, lo que ha llevado a intentar subdividir o clasificar los pacientes en relación a sus manifestaciones clínicas, aunque en muchos casos los límites sean indefinidos y un mismo paciente, como ya se mencionó, pueda desarrollar lesiones psoriásicas de morfología variada a lo largo de la enfermedad.

En la actualidad sigue siendo útil, aunque parezca simplista, la clasificación clínica de la psoriasis en dos grandes grupos:

1. Psoriasis No Pustulosa
2. Psoriasis Pustulosa. (5)

No Pustulosa:

Psoriasis Vulgar o en Placas

Es la forma más frecuente, presentándose hasta en un 90% de los pacientes. Puede aparecer como una lesión única o abarcar grandes zonas de extensión. Se encuentra generalmente en rodillas, piernas, piel cabelluda y región sacra. Se caracterizan por placas de diferentes tamaños, de forma oval o irregular, eritematosas, con la típica escama plateada en su superficie, que en ocasiones puede presentarse en forma intensa produciendo hiperqueratosis, con aparición de fisuración a lo largo de las líneas de movimiento articular. Forman grandes placas -por extensión y coalescencia de varias lesiones- que se pueden observar más frecuentemente en piernas y región sacra.

Cuando presentan involución forman inicialmente un blanqueamiento central que les da un aspecto anular. Al desaparecer producen áreas de hipopigmentación ó hipereremia residual.

Psoriasis Rupioide o cretácea

Son lesiones hipertróficas, con hiperqueratosis en forma de cono que se ve especialmente en los pies. Cuando las lesiones son de larga evolución, sobre todo en zonas de roce, suelen tomar un aspecto hipertrófico, cretáceo, menos descamativo y más pulverulento por raspado.(8,19)

Psoriasis "Elefantino"

Se caracteriza por placas muy persistentes, gruesas y con gran descamación, que aparecen ocasionalmente en la espalda, muslos, caderas u otras zonas del cuerpo. Son placas muy hipertróficas, a veces también cretáceas. (19)

Psoriasis Punctata (psoriasis folicular)

En ocasiones las lesiones psoriásicas pueden tener tamaño puntiforme y estar ubicadas en el *ostium folicularis*, dando una morfología clínica peculiar. Esencialmente pueden presentarse como:

a) Una forma adulta, más frecuente en mujeres, distribuyéndose las lesiones foliculares de forma bilateral en superficies anterior, lateral y posterior de muslos.

b) Una forma infantil, en la que las lesiones foliculares confluyen formando placas asimétricas en el tronco, en niños con psoriasis inactiva. Pueden simular una pitiriasis rubra pilaris. (6,8,19)

Psoriasis en Gotas (Guttata)

Representa un 1.9% de las variedades clínicas de psoriasis.

Se caracteriza por lesiones pequeñas, más o menos generalizadas, habitualmente bilaterales, irregularmente simétricas en su superficie. Generalmente se presenta después de infecciones estreptocócicas agudas y más raramente tras otro tipo de infecciones o estrés intenso. Las lesiones miden de 2 a 10 mm de diámetro y son de forma redondeada u oval. A veces las lesiones son tan pequeñas que pueden simular a la psoriasis punctata.

Aparecen distribuidas de forma más o menos uniforme por la superficie corporal, sobre todo en tronco y parte proximal de extremidades. Rara vez aparece en palmas y plantas. Al inicio son poco descamativas, pero con el tiempo adquieren el aspecto psoriásico clásico y no es excepcional que, si no se trata la infección subyacente, persistan en forma indefinida. (2,5)

Psoriasis Invertida

Característicamente está ubicada en pliegues, afectando principalmente los inguinales, axilares y submamaros.

Generalmente se presenta en personas de edad avanzada, aunque ocasionalmente puede verse a cualquier edad incluyendo niños.

Psoriasis Lineal

Es una forma con distribución lineal que en ocasiones va precedida de un traumatismo (reacción de Koebner) en la zona de aparición de un herpes zoster previo. Cuando se presenta en edades tempranas debe hacerse diagnóstico diferencial con neva epidérmico inflamatorio. (5, 9).

Psoriasis Eritrodérmica

Podría definirse como una psoriasis extensa que afecta la totalidad de la superficie corporal. A veces se presenta acompañada de mal estado general, fiebre, alteraciones en la termorregulación, con sensación constante de frío. Frecuentemente se acompaña de prurito también intenso. En términos generales se considera que el 25% de las eritrodermias son de base psoriática. (5). Es más frecuente en hombres que en mujeres, suele aparecer en la quinta década de la vida. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen una historia previa de psoriasis en placa, y en la otra mitad sería la manifestación inicial de la psoriasis.

Hay diferentes factores que pueden actuar como precipitantes de eritrodermia. El uso de corticoides sistémicos -justificado o no- incluso tópicos, es el desencadenante más frecuente de eritrodermia psoriásica (33 a 40%). El estrés emocional en circunstancias límites puede precipitar brotes eritrodérmicos. (14, 40). Asimismo la ingesta intensa de alcohol, diferentes estímulos lumínicos (quemaduras tras tratamiento con PUVA, quemadura solar); suspensión brusca de tratamiento con metotrexate, infecciones, hipocalcemia, ocasionalmente antipalúdicos y tratamientos tópicos con derivados de alquitrán pueden inducir la aparición de eritrodermia psoriática. (2, 5, 6).

2. Psoriasis Pustulosa:

Psoriasis Pustulosa Generalizada

Es una forma rara que generalmente precede otras variedades de la enfermedad. Afecta principalmente a adultos, en ambos sexos por igual. Puede ser provocada por esteroides sistémicos, hipocalcemia, infecciones e irritantes locales. (23).

Psoriasis Pustulosa Aguda Exantemática (Von Zumbusch)

Está caracterizada por una erupción extensa de numerosas pústulas estériles y eritema con afectación del estado general: fiebre alta y malestar. Aparece en forma repentina sin cuadro de psoriasis previa, casi siempre posterior a una infección o al uso de algunos fármacos. Comienza en palmas y plantas y luego se generaliza rápidamente. (5,47). Las zonas más frecuentemente afectadas son los pliegues y genitales.

Psoriasis Pustulosa Anular

Se caracteriza por la aparición de pústulas en el borde de avance de lesiones anulares o polieclicales con áreas de aclaramiento central. Es la variedad más frecuente de psoriasis

pustulosa, generalizada de la infancia. Tiene un curso relativamente benigno, subagudo o crónico. (5, 23).

Psoriasis Pustulosa de Tipo Acrial (Acrodermatitis supurativa continúa generalizada)

Aparece a partir de una acrodermatitis continúa de Hallopeau. Es la de peor pronóstico con una mortalidad alta, tanto por la enfermedad, como por su tratamiento y por el hecho de aparecer en pacientes de edad avanzada. Es rebelde a todo tipo de tratamiento.

Psoriasis Pustulosa Palmoplantar Crónica

Se le conoce también como pustulosis palmoplantar, erupción pustulosa recalcitrante de las extremidades o erupción pustulosa recalcitrante de las manos y pies, y psoriasis pustulosa tipo Barber. Es frecuente, tiene una evolución crónica, se presenta más en adultos que en niños, con un ligero predominio en mujeres hacia la quinta o sexta década de la vida. (5,6,8).

Asociaciones de la Psoriasis

Hay muchas enfermedades que pueden asociarse a la psoriasis, aunque a veces puede tratarse de algo casual debido a la frecuencia de ésta en la población general. Entre las enfermedades cutáneas que pueden presentarse al mismo tiempo que la psoriasis se destacan: dermatitis seborréica, eczema, liquen simple, liquen plano, enfermedades ampollasas, vitiligo, atopía, lupus eritematoso, ictiosis, neurofibromatosis y carcinomas cutáneos. (5,6,8).

Artropatía Psoriásica

Es una enfermedad sistémica crónica que reúne una oligo o poliartritis seronegativa precedida por psoriasis de la piel o de las uñas. Se presenta entre un 4 y 10% de los pacientes con psoriasis. (5). Su etiopatogenia aún no está bien aclarada. Se sabe que tiene una base genética con patrón de transmisión dominante de penetrancia variable. Todas las formas de psoriasis pueden acompañarse de compromiso articular. No existe correlación entre la intensidad de la psoriasis cutánea y la incidencia de artritis, ni sincronismo evolutivo entre ambas.

La existencia de onicopatía es un rasgo característico de artropatía psoriásica (70%). No tiene un patrón clínico uniforme, sus manifestaciones clínicas difieren notablemente de un paciente a otro. Se conocen cinco formas clínicas de expresión:

- **Oligoartritis Asimétrica.** Es la forma más común de presentación. Afecta generalmente articulaciones interfalángicas proximales o distales.
- **Poliartritis Simétrica.** Afecta a un 15% de los casos. Su patrón de distribución es similar al de la artritis reumatoide. Afecta exclusivamente articulaciones interfalángicas distales de manos y pies, y esta topografía es la que la distingue de la artritis reumatoide en la que no se afectan estas articulaciones.
- **Artropatía Limitada Interfalángica Distal.** Compromete únicamente las articulaciones interfalángicas distales y casi invariablemente se observa onicopatía.
- **Espondiloartropatía.** Se presenta en un 7 a 10% de los casos. Se observa con mayor frecuencia afección cervical produciendo en ocasiones subluxación atlóido-axoidea.

- **Artropatía Mutilante.** Afecta un 5% de los pacientes con artropatía psoriásica. Involucra las articulaciones interfalángicas distales. Se observan importantes fenómenos de osteólisis en dichas articulaciones; hay destrucción ósea y anquilosis generalizada.

Pronóstico:

Globalmente considerados, los pacientes con artropatía psoriásica tienen un pronóstico funcional relativamente bueno, mejor que el observado en la artritis reumatoidea. (2,5,8).

Tratamiento:

Aumentar las horas de reposo durante los brotes de actividad de la enfermedad y fisioterapia suave. En ocasiones es útil la aplicación local de calor y la utilización de férulas plásticas.

Puede utilizarse antiinflamatorios no esteroideos. Los corticoides por vía oral tienen muy pocas indicaciones en el tratamiento; sólo se utilizan en caso de afección poliarticular. Se ha utilizado además cloroquina e hidroxicloroquina. Estudios recientes abogan por la efectividad de la cimetidina. (5). La administración de inmunosupresores sólo está indicada en casos de afección grave y progresiva, rebelde a las terapéuticas habituales. El metrotexate constituye el citostático de elección a dosis que oscilan entre 7.5 y 15 mg. por semana. (2,5,8,19).

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Para cada forma clínica de la psoriasis existen diagnósticos diferenciales, como se menciona a continuación:

Psoriasis en placas: Debe diferenciarse del eczema numular, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Bowen y tiña de la piel lampiña.

Psoriasis eritrodérmica: Farmacodermia, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, linfoma cutáneo de células T.

Psoriasis guttata: Eczema seborréico, sífilis secundaria, pitiriasis rosada, pitiriasis liquenoide varioliforme.

Psoriasis pustulosa localizada: Eczema infectado, tiña vesiculosa.

Psoriasis pustulosa generalizada: Dermatitis pustulosa subcorneal, eritema necrolítico migratorio, pénfigo foliáceo, impétigo, candidosis.

Psoriasis invertida: Candidosis, dermatitis por contacto, eritrasma.

Psoriasis de las uñas: Disqueratosis por traumas, tiña ungueal, liquen plano.

VI. HISTOPATOLOGIA

La psoriasis, histológicamente se caracteriza por:

- Elongación regular de las redes de crestas con engrosamiento de su porción inferior.
- Distensión y edema papilar.
- Adelgazamiento del estrato de Malpighi suprapapilar, con presencia ocasional de una pústula espongiforme muy pequeña.
- Ausencia de las células granulares.
- Paraqueratosis.
- Microabscesos de Munro.

De todos estos hallazgos, los únicos propios de la psoriasis son la pústula espongiforme y los microabscesos de Munro que, si no están presentes, casi nunca se establece un diagnóstico de certeza. (24,25).

VII. TRATAMIENTO

Muchos han sido los tratamientos propuestos para esta patología, pero pocos son los realmente efectivos, lográndose con la mayoría sólo remisión parcial o temporal sin haberse encontrado hasta la fecha uno que logre la curación total de la enfermedad. Podemos dividir estos tratamientos en tópicos, sistémicos y terapias combinadas.

TOPICOS

Corticosteroides:

Para algunos autores es terapia de primera línea por su efectividad, especialmente los esteroides fluorinados, sobre todo cuando se usan en forma oclusiva. (9). Son especialmente efectivos para tratar pequeñas áreas, pero existe el inconveniente de la automedicación. Pueden producir rebote, pustulosis y psoriasis inestable. Son bien tolerados debido a que no son irritantes. Se usan de baja, alta y mediana potencia. También se emplean en forma intralesional, con la aplicación de una sola inyección. Se aplica, en forma inyectada, generalmente en el tratamiento de las uñas psoriáticas, aunque es sumamente doloroso.

Entre sus efectos secundarios se encuentra como el más frecuente la atrofia cutánea. Con la aplicación del esteroide durante dos semanas, ya se puede apreciar cierto grado de atrofia, iniciándose predominantemente cambios en epidermis. Cuando la aplicación es crónica los cambios se extienden ya a dermis. Los fibroblastos disminuyen su actividad mitótica, como resultado se reduce la síntesis de colágeno. La administración de esteroides de alta potencia en cara induce a la aparición de vello y erupción similar a la rosácea. En región periorbitaria puede producir la aparición de glaucoma, cataratas y exacerbación de infecciones virales latentes en el globo ocular. (19). La supresión brusca del tratamiento -sobre todo en psoriasis en placas- puede precipitar la aparición de pustulosis generalizada. Se han descrito algunos casos de dermatitis por contacto secundarias al uso de algunos esteroides, pero se ha encontrado que éstas se deben mas bien a los conservantes y vehículos usados en estos productos (parabenes), excipientes (lanolina) o antimicrobianos combinados (neomicina). (9,19).

Citostáticos Tópicos:

Se consideran la antralina y el alquitrán de hulla.

Indicados en formas crónicas de psoriasis y contraindicados en las exacerbaciones agudas. Debe tenerse cuidado en su empleo en zonas de pliegues y genitales. Su mecanismo de acción no ha sido totalmente dilucidado. Se sabe que tiene efecto antimitótico que es de utilidad en la epidermopoyesis. No produce mejoría inmediata.

Como efectos secundarios importantes tenemos irritación, pigmentación, fotosensibilidad e inducción del fenómeno de Koebner.

Se ha reportado el alquitrán de hulla como carcinogénico pero las evidencias de esto no están bien fundamentadas. Este efecto se le atribuye al contenido de hidrocarburos polinucleares asociados, especialmente benzopireno. (20).

Queratolíticos:

El ácido salicílico al 5% y urea al 10-20% son utilizados en el tratamiento de la enfermedad. Pueden usarse en pacientes con psoriasis leve a moderada. Debe tenerse cautela al usarla en niños por el riesgo de absorción. (6,19).

Análogos de la vitamina D: Calcipotriol

La deficiencia de vitamina D en psoriasis ha sido estudiada y demostrada en pacientes con las formas severas de la enfermedad, no en las moderadas, en las que los niveles de vitamina D son normales. La vitamina D puede inhibir la proliferación y diferenciación de queratinocitos, linfocitos T y neutrófilos.

El análogo sintético, calcipotriol en general es bien tolerado, produciendo como efecto secundario principal la irritación local. (50). Puede ser usado como tratamiento de primera línea en la psoriasis, ya que es seguro y no produce rebote. Puede usarse como

terapia combinada con PUVA y metotrexate. No tiene mayor utilidad en la psoriasis severa. Su gran inconveniente es su costo elevado. (9,18,31,50)

SISTEMICOS

Se han desarrollado tratamientos sistémicos en los últimos 40 años. El inconveniente en muchos casos son sus múltiples efectos secundarios.

Metotrexate

Es un antimetabolito antagonista del ácido fólico, y constituye un tratamiento efectivo para la psoriasis. Desde 1955 a 1970 se convirtió en el tratamiento sistémico clásico, usado en dosis bajas. No obstante los estudios comenzaron a mostrar una relación entre el metotrexate y enfermedad hepática.

Está indicado en la psoriasis severa a moderada que no responde a tratamiento tópico. Se utiliza principalmente en pacientes con psoriasis eritrodérmica, pustulosa aguda (enfermedad de Von Zumbusch), artritis psoriática y psoriasis pustulosa generalizada.

Los regímenes de dosificación habituales son:

- Pauta de dosis intermitente tres veces por semana, oral, intravenoso o intramuscular: se inicia con una dosis prueba de 5 mg. fraccionada en 2.5 mg. cada 24 horas. Luego se realiza una biometría hemática completa que se repite a la semana siguiente. Si no hay alteraciones se inicia 2.5 mg. cada 12 horas por tres dosis (un total de 7.5 mg. en una semana). De no presentarse efectos secundarios se incrementa la dosis a 10 mg. en total las siguientes semanas a razón de 2.5 mg. por semana. La mejoría se presenta a las seis u ocho semanas de

tratamiento después de las cuales se inicia la reducción a razón de 2.5 mg. semanales hasta llegar a la dosis de mantenimiento por uno o varios meses, al cabo de los cuales se suspende.

- Esquema de una dosis semanal: Se administran 5 a 7.5 mg. una vez por semana como dosis de prueba. De no presentarse efectos secundarios se aumenta la dosis a razón de 2.5 mg. por semana, pudiendo llegar hasta un total de 25 a 37.5 mg. La reducción del mismo se efectúa en forma similar al esquema de dosis intermitente.

Las reacciones adversas descritas comúnmente a las dosis empleadas en el tratamiento de psoriasis incluyen malestar general, efectos gastrointestinales como náuseas (que se corrigen con antiácidos o dosificación nocturna), cefaleas y leucopenia. La severidad de estos efectos es en general dosis dependiente.

Cuando se usa combinado con fototerapia las reacciones adversas descritas incluyen las siguientes: cefaleas, escalofríos, fiebre, fatiga, mareo, prurito, urticaria, alopecia reversible, ulceración aguda de las lesiones psoriásicas, reactivación de respuesta fototóxica, depresión medular, estomatitis ulcerosa, hepatotoxicidad, hematuria, cistitis, oligospermia transitoria, espermatogénesis defectuosa, ovogénesis defectuosa, teratogénesis, disfunción menstrual, nefropatía, visión borrosa y depresión aguda.

Por lo anterior durante el tratamiento con metrotexate es necesario vigilar el efecto de la droga en la hematopoyesis, a nivel hepático y renal, y para ello se debe realizar una biometría hemática completa con recuento plaquetario semanalmente, o cuando menos una semana después de la última dosis; química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático y renal semanalmente o una semana después

de la última dosis; biopsia hepática después de una dosis acumulativa total de 1 a 1.5 g. si hay antecedentes de hepatopatías. Se recomienda realizarla dos semanas después de la última dosis.

Contraindicaciones:

Embarazo, estados de inmunodeficiencia (SIDA), enfermedades infecciosas crónicas (tuberculosis), trastornos hematológicos como anemia y trombocitopenia, hepatopatías como cirrosis, hepatitis activa o antecedentes de hepatitis; alcoholismo crónico, alteraciones en la función renal. (9,19,26).

Retinoides

Han supuesto uno de los mayores avances en la terapéutica dermatológica permitiendo el manejo eficaz de múltiples patologías cutáneas. Para la psoriasis se han empleado básicamente: etretinato, acitretin e isotretinoína. Son retinoides de segunda generación. Tienen efecto sobre los procesos de diferenciación y proliferación celular. Actúan reduciendo la síntesis de DNA al disminuir el paso de la fase G1 a la S en el proceso de división celular. Puede observarse una serie de cambios en la epidermis de pacientes psoriásicos tratados con etretinato, los que se inician aproximadamente a los 10 días de tratamiento. Consisten en adelgazamiento de la capa córnea, disminución de la acantosis y paraqueratosis. Poseen además capacidad antiinflamatoria disminuyendo la migración de los neutrófilos. Tienen efecto inmunomodulador que se manifiesta por un aumento de las células de Langerhans; producen también un aumento de la interleucina 1.

Son efectivos para el tratamiento de la psoriasis severa.

Las dosis de etretinato utilizadas como monoterapia en la psoriasis son de 1 mg./kg/d. lográndose la resolución de las lesiones 10 días después de iniciado el tratamiento, al cabo de los cuales se inicia la reducción de la dosis para mantener el control de la enfermedad. La dosis recomendada de acitretin es de 0.5 a 0.6 mg./kg/d. Puede usarse como terapia única o combinada con PUVA. Produce menos riesgo de hiperlipidemia y su eliminación sistémica es más rápida. Tiene menos riesgo de teratogenicidad.

La isotretinoína oral se utiliza a dosis de 1.5 mg./kg/d. y se indica sobre todo en mujeres fértiles con psoriasis pustulosa generalizada. En la psoriasis eritrodérmica el etretinato combinado con esteroides tópicos de mediana o alta potencia ayudan a una más rápida desaparición de las lesiones. Puede usarse también combinado con metotrexate o con ciclosporina. (30).

Efectos secundarios:

Los efectos mucocutáneos son los más frecuentes y en general no requieren la supresión del medicamento. La queilitis se observa en el 90 al 100 % de los pacientes considerándose un signo de que el paciente sigue la medicación. Basta la aplicación de emolientes para disminuir la sensación molesta en el paciente. También puede observarse xerosis cutánea generalizada con descamación, prurito y eritema. La alopecia es un efecto relativamente frecuente (10 a 15%) y se presenta a las tres a seis semanas de inicio del tratamiento. Es dosis dependiente y la recuperación es total tras la supresión del tratamiento.

Puede haber paroniquia dolorosa, onícolisis, onicomadesis y fragilidad. Hay disminución del grosor epidérmico lo cual es reversible con la suspensión del medicamento. Pueden producir elevación de los triglicéridos y colesterol, sobre todo en pacientes diabéticos, obesos, alcohólicos, hipertensos, fumadores y pacientes que ingieren anticonceptivos, diuréticos o beta-bloqueadores. Si los triglicéridos están por encima de 5mmol/l debe

suspenderse el tratamiento. Según estudios la elevación de los lípidos parece ser mayor en pacientes psoriásicos que en aquellos con otras dermatosis. Debe hacerse control lipídico cada tres a cuatro semanas.

Puede producirse alteración (elevación) de pruebas de función hepática (TGO, TGP, DHL), en forma transitoria y que solo tienen significancia clínica en el 1% de los casos. En casos raros pueden producir hepatitis tóxica.

Siempre que se inicie tratamiento con estos medicamentos en mujeres en edad fértil debe instaurarse anticoncepción durante el período del tratamiento y un año después, por la aparición de malformaciones congénitas como micrognatia, paladar hendido, hidrocefalia, microcefalia, anomalías de la retina y nervio óptico, abortos espontáneos y partos prematuros.

Los retinoides son un arma terapéutica importante en el manejo de pacientes con psoriasis; sin embargo es necesario valorar los posibles efectos secundarios realizando una monitorización del paciente. Los nuevos retinoides sin duda ofrecerán ventajas en este sentido, como el arotinoide etil ester, aún en investigación y que ha mostrado ser efectivo a dosis baja con menos riesgo de hiperlipidemias. (9,19).

Ciclosporina

Mueller y Herrman publicaron en 1979 el primer reporte de mejoría de la psoriasis con ciclosporina. Desde entonces muchos estudios han sido publicados mostrando sus beneficios en el tratamiento de la enfermedad. Es muy efectiva en los casos de psoriasis severa. La dosis ideal es de 2.5 mg./kg./d. hasta 5 mg./kg./d. Sus contraindicaciones son hipertensión arterial, hiperlipidemia, enfermedad hepática, renal o de médula ósea, procesos infecciosos, embarazo y cáncer, incluido el de la piel.

Está indicada en la psoriasis pustulosa, artropatía psoriática, psoriasis eritrodérmica y pacientes con afección de más del 30% de la superficie corporal. También puede ser útil en pacientes con brusca exacerbación de la psoriasis o en aquellos para los que no se ha encontrado una terapia previa eficaz. (29).

Su mecanismo de acción está basado en la inhibición de la interleucina 2, y por tanto la inactivación de los linfocitos T, bloqueándose así la respuesta inmune mediada por células, responsable del mantenimiento de las lesiones psoriáticas.

No altera el curso natural de la enfermedad. Cuando es administrada las lesiones desaparecen y al suspenderse aparecen nuevamente.

La respuesta al tratamiento se observa a los dos meses, pudiendo éste prolongarse hasta seis meses al cabo de los cuales debe suspenderse.

Su principal efecto colateral es su toxicidad renal por vaso constricción que es reversible al suspender el medicamento. (4, 27).

Sulfazalasin

Usada por muchos años en el tratamiento de colitis ulcerativa o artritis reumatoidea, es un medicamento de acción ligera para la psoriasis. Algunos pacientes tienen una respuesta espectacular mientras que otros no muestran una respuesta significativa.

Su dosis es de 1.5 a 3 gr. al día, administrada en tabletas de 0.5 gr. tres o cuatro veces al día. Se observa remisión de la enfermedad hasta por períodos de seis meses.

Efectos secundarios: náuseas, anorexia, hipertermia, eritema, prurito y cefalea. Hay alteraciones en exámenes de laboratorio que pueden mostrar leucopenia, trombocitopenia, proteinuria y alteraciones en las pruebas de función hepática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sulfonamidas o a salicilatos, porfiria intermitente aguda, obstrucción intestinal y embarazo. (4,9).

Terapias Combinadas

Fototerapia:

Consiste en el uso de radiación ultravioleta procedente de una lámpara de vapor de mercurio con recubrimiento de cuarzo, combinado con la aplicación de alquitrán. Esta preparación se aplica por la noche en capa gruesa, por la mañana se elimina el preparado con grasa y el paciente se expone a radiación ultravioleta con tiempo progresivo de exposición. Los pacientes mejoran en tres a cuatro semanas. Actualmente se usa la radiación UV-B que es una banda de radiación lumínica que ocupa dentro del espectro electromagnético la zona comprendida entre 290-320nm. Puede usarse como adyuvante alquitrán de hulla, corticoides tópicos, retinoides orales. (19).

Actúa inhibiendo la síntesis de ADN en la epidermis radiada, y por ende inhibición de la hiperproliferación celular epidérmica. Se ha postulado además que ejerce modificaciones sobre los linfocitos T.

El efecto secundario más importante a largo plazo es sin duda el posible incremento de riesgo de cáncer cutáneo al exceso de UV-B recibida. (21, 32).

Fotoquimioterapia (PUVA):

Se basa en la interacción en la piel de una luz ultravioleta de larga longitud de onda (UV-A) y un compuesto fotoactivo administrado por vía sistémica, el 8-metoxipsoraleno, de allí la denominación de PUVA (Psoraleno + UV-A). Como la penetración de los UV-A se limita a las capas superficiales de la piel y como la foto activación del 8-metoxipsoraleno ocurre sólo bajo la influencia de estas longitudes de onda (365nm), la fotoquimioterapia consigue localizar una quimioterapia en el órgano afecto, la piel,

evitando a los otros tejidos los efectos citotóxicos. (19). Se ha usado en combinación con esteroides, con antralina, con UV-B y con metotrexate.

Contraindicaciones: Psoriasis limitada a pequeñas áreas, tratamientos convencionales con buenos resultados, embarazo, niños pequeños, enfermedades hepáticas o renales, várices, arsenicismo.

Efectos secundarios: Nauseas, eritema, xerosis, fenómeno de Koebner, herpes simple, prurito y dolor severo en la piel.

Puede dar distrofia epidérmica, hiperpigmentación de la capa basal, disminución de fibras elásticas, depósitos dérmicos de amiloide, atipias de melanocitos, depleción de las células de Langerhans, disminución de la inmunidad celular. Favorece el envejecimiento cutáneo. Hay riesgo de carcinogénesis en fototerapia prolongada. Es el tratamiento óptimo para pacientes HIV positivo. (9,22,28).

Estas terapias combinadas pueden usarse en forma rotativa o efélica usando dos drogas juntas por períodos cortos: una droga que acelere la recuperación del paciente y otra que mantenga esa recuperación. Ejemplo de ello es el Re-PUVA, en que el retinoide sirve para acelerar el aclaramiento de la enfermedad y el PUVA para mantener esta condición por largo tiempo.

El futuro

Los inmunomoduladores con efecto en la supresión de células T o cambios en la superficie de los receptores se espera que sean una innovación en el tratamiento futuro de esta enfermedad, con expectativas alentadoras. (4,9).

SEGUNDA PARTE

RANITIDINA

I. INTRODUCCION

Además de prevenir la estimulación de la secreción gástrica, los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina, cimetidina y ranitidina, tienen propiedades inmunológicas. El uso de ranitidina para pacientes post operados (trasplantes) en la prevención de los efectos de la hipersensibilidad retardada, muestra sus propiedades como inmunomodulador. (37).

II. ESTRUCTURA QUIMICA

La síntesis de los antagonistas H₂ se logró modificando algunos pasos de la molécula de histamina, la que unos doscientos compuestos más tarde se convirtió en la primera droga muy efectiva de potente actividad bloqueadora H₂: la burimamida. Esta como otros compuestos, conserva el anillo imidazol de la histamina pero posee una cadena lateral mucho más voluminosa. Posteriores modificaciones de esta estructura produjeron compuestos con buena absorción oral y niveles aceptables de toxicidad.

La cimetidina y ranitidina son derivados imidazólicos, la ranitidina posee un anillo de furano sustituido.(33).

(Esquema 1)

III. MECANISMO DE ACCION

La ranitidina y la cimetidina son antagonistas competitivos reversibles de las acciones de la histamina sobre los receptores H₂, altamente selectivos en su acción, y que casi no tienen efecto sobre los receptores H₁ o de hecho, sobre los receptores para otros autacoides o drogas. A pesar de la amplia distribución de los receptores H₂ en el cuerpo, los bloqueadores H₂ interfieren muy poco en las funciones fisiológicas que no sean la secreción gástrica. Esto implica que los receptores H₂ extragástricos tienen una importancia fisiológica menor. Se inhiben aquellos efectos sobre el sistema cardiovascular y otros que son provocados a través de los receptores correspondientes por histamina exógena o endógena.

Secreción Gástrica: Inhibe la secreción ácida gástrica provocada por histamina y otros agonistas H₂ en una forma competitiva dependiente de la dosis. El grado de inhibición es equivalente a la concentración plasmática de la droga en un amplio espectro.

Inhibe además la secreción gástrica provocada por agonistas muscarínicos o por gastrina aunque este efecto no siempre es completo. Puede reducir la secreción basal (en ayunas) y la secreción nocturna; también la estimulada por alimentos, comida simulada, distensión fúndica, insulina o cafeína. Reduce tanto el volumen del jugo gástrico secretado, como su concentración de iones hidrógeno. Es efectiva para el tratamiento de la úlcera péptica. No tiene efecto constante sobre la velocidad de vaciamiento gástrico, presión del esfínter esofágico inferior o secreción pancreática. (33,36).

Acción Inmunológica: se ha observado que la ranitidina y la cimetidina aumentan algunas respuestas inmunes mediadas por células, particularmente en sujetos inmunológicamente deprimidos.(33). *In vitro* se ha mostrado un aumento de la inmunidad mediada por células, bloqueando los receptores H₂ en los linfocitos T. (36).

En pacientes que reciben cimetidina, y en menor proporción los que reciben ranitidina, la cantidad de linfocitos T que responden a la estimulación mitógena está significativamente disminuido. (36).

Se ha reportado en algunos estudios controlados que tanto la ranitidina como la cimetidina aceleran la curación de las lesiones de Herpes Zoster en pacientes inmunocomprometidos.(36). También aumentan los efectos inmunestimuladores en pacientes con haloinjertos. (37).

IV. FARMACOCINETICA

La absorción de la ranitidina es rápida, se altera poco por alimentos o antiácidos. Las concentraciones séricas se encuentran entre una a tres horas después de la dosis oral. Se llega a concentraciones pico en plasma aproximadamente en una a dos horas.

El metabolismo hepático por el primer pasaje da como resultado biodisponibilidades de un 50%. La vida media de eliminación es de 2 a 3 horas para cada droga. Es efectiva durante un tiempo relativamente prolongado (8 a 12 horas). Se elimina primariamente por riñones y un 60% o más puede aparecer en orina sin modificar; gran parte del resto son productos de oxidación. Se recuperan pequeñas cantidades en heces. (33,36).

V. EFICACIA Y SEGURIDAD

A continuación se resumen algunos estudios clínicos de mayor relevancia efectuados con ranitidina en psoriasis:

ESTUDIO ABIERTO PROSPECTIVO DE ENSAYO CLINICO CON RANITIDINA SISTEMICA EN EL TRATAMIENTO DE PSORIASIS:

Este estudio se efectuó en la Universidad de Amsterdam.

Fue un estudio clínico prospectivo, multicéntrico con ranitidina oral 300 mg. dos veces al día, que fue administrada por 4 meses. Se incluyó pacientes en todas las estaciones del año, con edades entre los 18 a 70 años, con un total de 20 pacientes con psoriasis en placas, de moderada a severa y se valoró su eficacia por el índice de PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Los pacientes fueron revisados una vez al mes y se efectuó valoración de sus lesiones con el índice mencionado.

Completaron el estudio 17 pacientes. Después de 4 meses se observó mejoría de un 67% en dos tercios de los pacientes.

Se sugiere un estudio doble ciego en el que los pacientes puedan llegar a tomar el medicamento incluso por 6 meses.

Como efectos secundarios reportados, dos pacientes en los que no hubo respuesta al tratamiento reportaron prurito. Un paciente presentó angioedema que lo obligó a suspender el tratamiento.

Se concluyó que la ranitidina oral fue en general bien tolerada y segura. (34).

RANITIDINA PARA MEJORIA EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS RESISTENTE

Se estudiaron seis pacientes en 1989, de septiembre a diciembre. Todos los pacientes tenían psoriasis con lesiones severas que habían sido diagnosticadas hacía más de ocho años y tratados con múltiples terapias.

Los pacientes fueron evaluados mensualmente. No se reportaron efectos secundarios. Hubo remisión total del cuadro en cuatro de los seis pacientes. Los dos restantes mostraron deterioro severo de la enfermedad.

Seis meses después de suspender el tratamiento, sólo un paciente había tenido recurrencia del cuadro.

Sugieren un estudio doble ciego ranitidina contra placebo para demostrar la efectividad del medicamento. (35)

VI. DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION

La presentación para uso oral es en tabletas de 150 y 300 mg. Los laboratorios producen también una forma inyectable con 25 mg/ml. y puede usarse 50mg. I.V. o I.M.

Las dosis dependerán de la indicación.

VII. REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES

Millones de pacientes han sido tratados con este medicamento, reportándose una baja incidencia de reacciones adversas y éstas generalmente son menores. Tiene una pobre penetración a la barrera hematoencefálica normal.

Entre los efectos colaterales más comunes están: cefaleas, mareos, mialgias, malestar general, náuseas, diarrea, constipación, erupciones cutáneas, prurito, pérdida de la libido e impotencia. Tiende a reducir el flujo sanguíneo hepático, lo que puede entretener el aclaramiento de drogas como la lidocaína.

Por vía intravenosa rápida puede producir bradicardia y otros efectos cardiotoxicos. Puede provocar por esta misma vía, liberación de histamina en sujetos susceptibles. En dosis elevadas produce estómagos profundamente hipoclorhídricos que favorece la formación de bezoares y aumenta la sobrevivencia de las bacterias. (34,35)

TERCERA PARTE

ENSAYO CLINICO

I. INTRODUCCION

Los estudios en relación con la eficacia de la ranitidina en la psoriasis tienen las limitantes de ser estudios no controlados, abiertos y con número de pacientes y tiempo de seguimiento reducidos. Por tal motivo se diseñó y realizó el siguiente estudio clínico controlado con asignación aleatoria y doble ciego.

II. OBJETIVO

Determinar la eficacia y seguridad de la ranitidina a dosis de 600 mg/día vía oral durante 12 semanas en comparación con placebo en el tratamiento de la psoriasis en placas.

III. HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA: La ranitidina vía oral a dosis de 600 mg./día durante 12 semanas es menos eficaz que placebo en el porcentaje de reducción del PASI en la psoriasis en placas.

HIPOTESIS ALTERNA: La ranitidina vía oral a dosis de 600 mg./día durante 12 semanas es más eficaz que placebo en el porcentaje de reducción del PASI en la psoriasis en placas.

IV. POBLACION Y MUESTRA

Se seleccionaron en forma consecutiva pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis en placas de la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México. El reclutamiento se realizó de octubre a diciembre de 1995. Se finalizó el estudio el 8 de marzo de 1996.

V. CRITERIOS PARA LA SELECCION DE PACIENTES

Criterios de inclusión:

- Ambos sexos.
- Diagnóstico clínico de psoriasis en placas.
- Mayores de 18 años de edad.
- Con PASI igual o menor a 25.
- Sin tratamiento sistémico cuando menos en los 3 meses previos.
- Que dieran su consentimiento a participar.

Criterios de Exclusión:

- Otras variedades de psoriasis
- PASI mayor de 25
- Menores de 18 años
- Embarazo o sin control de fertilidad.
- Lactancia
- Pacientes con enfermedad sistémica crónica concomitante

- Afección hepática
- No consentimiento a participar.

Criterios de Suspensión del medicamento:

- Efectos adversos severos

VI.-PROCEDIMIENTO:

Los pacientes elegibles, previa firma de carta de consentimiento informado, fueron asignados en forma aleatoria a recibir ranitidina 300 mgs. vía oral, b.i.d., durante 12 semanas o placebo en tabletas de idéntica apariencia y empaque en el mismo esquema terapéutico y tiempo en forma doble ciego.

Se efectuaron evaluaciones basal (Visita 1) y mensuales (Visitas 2, 3 y 4)

Visita 1.

Se realizaron las siguientes actividades:

- a) Elaboración de historia clínica
- b) Medición de variables:

PASI:

En cada visita se valoró la extensión y severidad de la psoriasis usando el índice PASI (Psoriasis Area and Severity Index)(50). La recolección de éstos datos fueron efectuados por el investigador, quien valoró a cada paciente.

La extensión de las lesiones se registró por cada una de las siguientes áreas: cabeza, extremidades superiores(incluyendo axilas) tronco (incluida la región glútea), extremidades inferiores (incluyendo pliegues inguinales). Cada una con un respectivo porcentaje de afectación que va del 10 al 40% del área y se usó la siguiente escala:

- 0= sin afección
- 1= menos del 10%
- 2= 10-29%
- 3= 30 a 49%
- 4= 50 a 69%
- 5= 70 a 89%
- 6= 90 a 100%

La severidad de la lesión psoriásica se registró de acuerdo a cada uno de los siguientes signos: enrojecimiento, infiltración y escama, usando la escala siguiente:

- 0= Ausencia de afección cutánea
- 1= Afección ligera
- 2= Afección moderada
- 3= La mayor afección posible.

Se calculó la puntuación del PASI usando las siguientes fórmulas:

Cabeza	$0.1 (R+T+S) E=W$
Extremidades Superiores	$0.2 (R+T+S) E=X$
Tronco	$0.3 (R+T+S) E=Y$
Extremidades Inferiores	$0.4 (R+T+S) E=Z$

En donde:

R= puntuación de enrojecimiento

T= puntuación de infiltración

S= Puntuación de escama.

La suma de $W + X + Y + Z$ da el total de la puntuación del PASI, al que puede ir de 0 a 70. A mayor puntuación, mayor severidad de la enfermedad, y a menor puntuación, menor severidad de la misma.

Visitas 2, 3 y 4.

Se realizaron las siguientes actividades:

a)Medición de variables:

-PASI

-Efectos adversos (Interrogatorio del paciente)

-Adherencia (Cuenta de tabletas)

Valoración Subjetiva de Respuesta al Tratamiento:

Al final de las tres visitas, se efectuó una valoración global de la evolución, encerrando en un círculo la palabra correspondiente a la evolución que había tenido el paciente: Peor, Sin cambios, Mejoría Moderada, Mejoría Marcada, Limpio.

Al final del estudio se abrieron las claves y se procedió a efectuar el análisis estadístico.-

VII. MEDICAMENTO EN ESTUDIO

La ranitidina y el placebo (en tabletas producidas y certificadas por Laboratorios Senosian), se encontraban envasadas en frascos plásticos blancos herméticamente cerrados, rotulados cada uno con viñeta blanca y letras negras, que mostraban la fecha de elaboración del producto, la clave del paciente y, con las letras A,B,C,D,E,F, se indicaba el orden a seguir en la entrega de frascos (el primer frasco tenía la letra A, el segundo la letra B y así sucesivamente). Para cada paciente o clave, venía un total de 6 frascos con las especificaciones anotadas, en cajas de cartón las que traían el número de clave en la tapa superior de la misma, así cada paciente contaba con su cajita respectiva con sus frascos de medicamento. Tanto las cajas como los frascos eran idénticos para placebo y ranitidina, sin que hubiera forma de distinguirlos.

Las tabletas con producto activo contenían 300 mg. de Ranitidina, las de placebo, almidón (sustancias farmacológicamente inactivas), en tabletas blancas. Cada frasco contenía un total de treinta tabletas, para tomar dos diarias, con una duración de 15 días por frasco, los que se canjearían el día de su cita por frascos llenos.

Como medidas concomitantes, se indicaba al paciente el uso de jabones suaves para el baño (blanco de tocador), evitar tallarse durante el mismo y el uso únicamente de emolientes, específicamente Caliderm (producido y certificado por Laboratorios Darier), y cuyo contenido es aceite de almendras dulces e hidróxido de calcio, en frascos conteniendo 250 gr. con tapa flip-top. Se indicó su aplicación según las necesidades de cada paciente.

VIII. MONITOREO DE LA ADHERENCIA TERAPEUTICA

Se interrogó a cada paciente si había utilizado el medicamento prescrito, en caso de respuesta negativa, se anotó la clave del paciente, y en su expediente respectivo, la causa por la que se discontinuó el medicamento.

A cada paciente se solicitó traer frascos vacíos en la visita posterior para ser repletos por frascos llenos de medicamento, a manera de llevar un control sobre la toma adecuada del mismo.

IX.-REACCIONES ADVERSAS

En cada visita se interrogó a los pacientes sobre la presencia de sintomatología relacionada con el inicio del medicamento. Si la respuesta era negativa no se hacían más preguntas al respecto, si era afirmativa, se registraba tipo de sintomatología, fecha de inicio, duración e intensidad de la misma. No se incluían síntomas relacionados directamente con la enfermedad y no con el medicamento.

Todas las reacciones adversas fueron seguidas para determinar el grado de las mismas.

El estudio fue concluido el 8 de Marzo día en que llegaron dos médicos de la División de Servicios Médicos de Lab. Senosian con las claves de los medicamentos, las que se encontraban selladas. Fueron abiertas por la Jefe de Servicio de Dermatología en presencia de el investigador y de los representantes del laboratorio Senosian. Se verificaron los números en la lista elaborada de pacientes, quedando así definidos los dos grupos de pacientes: Grupo Placebo y Grupo Ranitidina.

X. CUMPLIMIENTO DE LAS RESPONSABILIDADES ETICAS

El presente estudio fué conducido de acuerdo a las siguientes responsabilidades éticas:

a) El protocolo estuvo en conformidad con las declaraciones de Helsinki adoptadas en la 18 Asamblea Médica Mundial de 1964 y subsecuentemente corregida en Tokio en 1975, Venecia 1983 y Hong Kong en 1989.

b) El consentimiento informado firmado de los pacientes para participar en el estudio fué obtenido previo al enlistamiento en el mismo.

Todos los pacientes recibieron información escrita. Esta información enfatizó que la participación en el estudio era voluntaria y que el paciente podría abandonar el mismo en cualquier tiempo y por cualquier razón.

XI. RESULTADOS

a) Muestra.

El total de pacientes reclutados para el estudio (efectuado de Octubre del 95 a Enero del 96) fué de 58 pacientes, de los cuales desertaron un total de 19 (32%); 11 del grupo de ranitidina y 7 del grupo placebo; 13 hombres (68%) y 6 mujeres (31.5%). En aquellos que se pudieron localizar por vía telefónica, se averiguó el motivo de su abandono. Algunos reportaron que habfa sido por no mejorar con el medicamento. Esta respuesta fue la misma en ambos grupos de tratamiento.

b) Género.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 37 eran hombres (63%) y 21 eran mujeres (36%). De éste total, los 19 pacientes que abandonaron el estudio, 13 eran hombres (68%) y 6, mujeres (31.5%). El grupo valorable (con exclusión de los que abandonaron

el estudio), fué por tanto de 39 pacientes; de los cuales veinticuatro eran hombres (61%) y quince mujeres (38%).

El grupo placebo total fué de 29 pacientes: diez y ocho hombres (62%) y once mujeres (37%). El grupo valorable fué de 21 pacientes: catorce hombres (66%) y siete mujeres (33%). El grupo ranitidina total fué de 29 pacientes: diez y nueve hombres (65%) y diez mujeres (34%). El grupo valorable fué de diez y ocho pacientes: doce hombres (66%) y seis mujeres (33%). (Gráficas 1 y 2)

c) Edad.

El promedio de edad para el grupo placebo fué de 43.1 años y de 35.8 años en el grupo ranitidina. El promedio de edad del grupo que abandonó el estudio fué de 43.8 años.

El promedio de edad en el grupo valorable fue de 40.0 años. En el grupo placebo fue de 42.0 años y en el grupo ranitidina de 35.8 años (Tabla 1).

d) Tiempo de evolución de la psoriasis.

El tiempo de evolución promedio de la psoriasis para el grupo total fué de 7 años; para el grupo que abandonó el estudio, de 6.7 años y para el grupo valorable, de 6.9 años.

Para el grupo placebo total fué de 7.3 años y para el valorable, de 7.6 años.

Para el grupo ranitidina total fue de 6.6 años y para el valorable, de 6.5 años (Tabla 2).

e) Variables de eficacia.

Para evaluar la eficacia se efectuaron dos tipos de análisis de los resultados. El primero tomando en cuenta solo el grupo de pacientes que completaron el estudio y se consideraron evaluables (n= 39). El segundo con un enfoque de "intención de tratar" considerando a todos los individuos que ingresaron al estudio (n= 58).

PASI.-**a) Grupo evaluable.**

En el grupo que recibió ranitidina se observó respuesta hacia la mejoría, por reducción del PASI, en 14 pacientes (77%) y 4 pacientes (23%) presentaron aumento de lesiones con el consecuente aumento del PASI. Esto mismo fue observado en el grupo con placebo en el que mejoraron 16 pacientes (76%) y 5 pacientes (24%) empeoraron (Tabla 3). Con la Prueba Exacta de Fisher se encontró una diferencia no significativa ($p=0.6$).

El PASI promedio inicial en el grupo ranitidina fue de 7.19 (D.E.: 3.97). En la segunda visita fue de 5.68 (D.E.:2.76) y en la tercera, de 5.38 (D.E.:2.54). El PASI promedio final en este grupo disminuyó a 4.95 (D.E. 2.36). Esto representa un 31.2% de reducción.

El PASI promedio inicial en el grupo placebo fue de 8.16 (D.E. 4.02). En la segunda visita fue de 6.27 (D.E.:2.55) y en la tercera, de 5.94 (D.E.:3.09). El PASI promedio final en este grupo disminuyó a 5.61 (D.E. 3.34). El porcentaje de reducción fue de 31.2% (Gráfica 3)

Empleando la prueba de T de Student para dos grupos independientes se encontró una $p=0.07$ para la comparación del PASI inicial y una $p=0.23$ para la comparación del PASI final. Esto demostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas.

b) Grupo Total.

El PASI promedio inicial en el grupo ranitidina fue de 7.04 (D.E.:3.99). En la segunda visita fue de 5.90 (D.E.:3.17) y en la tercera, de 5.60 (D.E.:3.06). El PASI promedio final fue de 5.5 (D.E.:3.00) lo que representa una reducción de 21.9%.

EL PASI promedio inicial en el grupo placebo fue de 7.6 (D.E.:3.69). En la segunda visita fue de 6.30 (D.E.:2.54) y en la tercera de 6.30 (D.E.:3.12). El PASI promedio final fue de 6.1 (D.E.:3.37). El porcentaje de reducción final fue de 19.7%. No se demostró diferencia significativa entre los grupos. (Tabla 4) y (Gráfica 4)

f) Seguridad

a) Grupo evaluable.

- En el grupo placebo se reportó como efectos secundarios: prurito (18%); mareos (4.5%); somnolencia (4.5%) y estreñimiento(4.5%). De ellos el más frecuente fué el prurito en un 18% (cuatro pacientes). La mayoría (68%) no reportó ningún efecto secundario.
- El grupo ranitidina reportó como efectos secundarios: flatulencia (17.6%) que fué el más frecuente; prurito (11.7%); diarrea (5.8%); cefalea (5.8%); fatiga (5.8%) y epigastralgias urentes (5.8%).
La mayoría de los pacientes (47%) no reportó ningún efecto secundario.

Para ambos grupos ninguno de los efectos secundarios fué tan severo que obligara a suspender la medicación, ni requirieron tratamiento para los mismos ya que cedieron en forma espontánea. El más persistente de todos los efectos secundarios para ambos grupos fué el prurito.(Tabla 5)

b) Grupo total

Ningún individuo de los que se perdieron al seguimiento reportaron efectos adversos durante el periodo que permanecieron en el estudio.

XII. DISCUSION.

Este estudio demuestra que la ranitidina no tiene mayor efecto que un placebo en el manejo de la psoriasis en placas en nuestros pacientes. Consideramos que este es un buen ejemplo de como tratamientos que si bien tienen bases biológicas razonables de un posible efecto, cuando se utilizan en forma abierta pueden parecer eficaces sin serlo. Al realizar un ensayo clínico controlado, con administración del tratamiento en forma doble ciego, se eliminan sesgos importantes.

Es interesante observar el efecto placebo en 75% de los pacientes en donde se logra una mejoría con solo mantenerlo dentro de un estudio en el que son atendidos en forma "especial". De ésto podemos aprender en cuanto a cuando considerar un tratamiento efectivo en la psoriasis. Cualquier nuevo tratamiento debe ofrecer una mejoría bastante superior a la que sin duda observamos por efecto placebo (entre un 20 a 30 % de mejoría).

XIII.-CONCLUSIONES

1. Se incluyeron 58 pacientes adultos con psoriasis en placas reclutados de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, estudiados de octubre de 1995 a marzo de 1996.
2. La proporción hombre:mujer fue de 2:1, con una edad promedio de 37 años en los varones y 42 años en las mujeres.
3. El tiempo de evolución de la psoriasis en el grupo estudiado fue de 7 años en promedio.
4. Los pacientes elegibles fueron asignados en forma aleatoria a recibir ranitidina 300 mgs b.i.d., vía oral, durante 12 semanas o placebo en el mismo esquema terapéutico y en forma de doble ciego.
5. De cada 4 pacientes, 3 mejoraron en ambos grupos de tratamiento y 1 presentó empeoramiento.
6. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento, siendo los PASI promedio para ambos grupos similares, así como el porcentaje de reducción de éste al finalizar el periodo de tratamiento.
7. Se considera que ambos tratamientos fueron bien tolerados. Los efectos adversos observados más frecuentes fueron prurito, flatulencia y diarrea. En ningún caso fue necesario discontinuar el tratamiento.

8. La ranitidina vfa oral en dosis de 600 mgs. al día durante 12 semanas no es más eficaz que el placebo en el tratamiento de la psoriasis en placas de pacientes mestizos mexicanos.

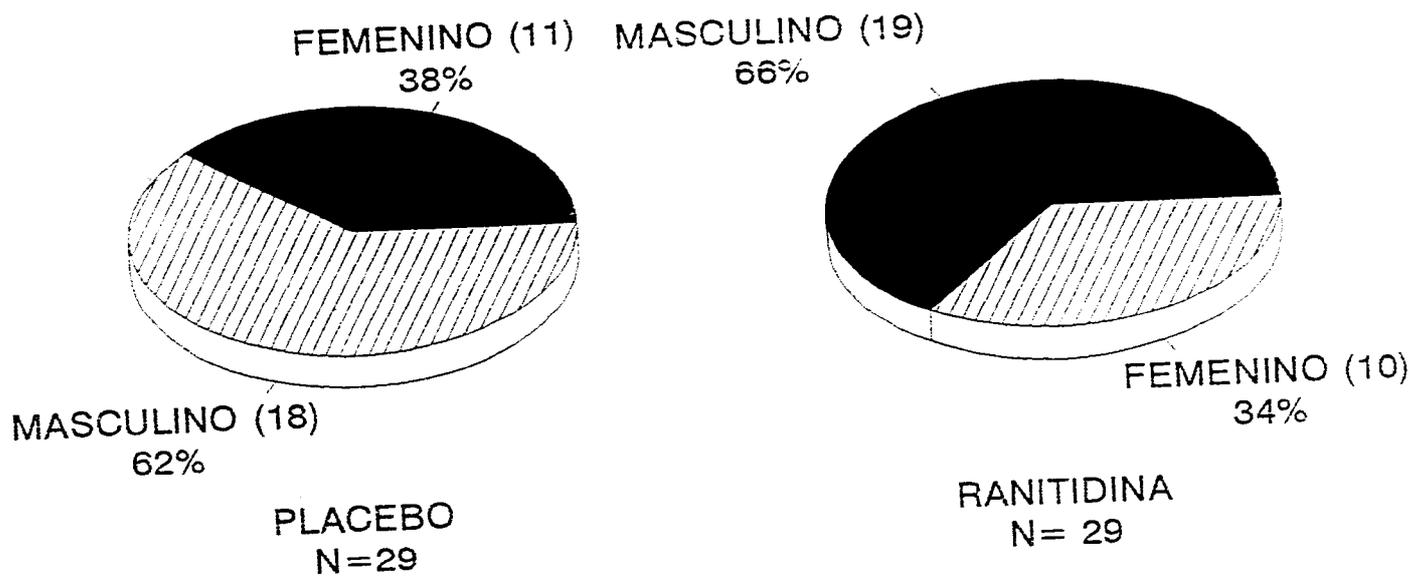
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANEXOS

RANITIDINA ORAL VS. PLACEBO EN PSORIASIS

DISTRIBUCION POR SEXO

GRAFICA 1



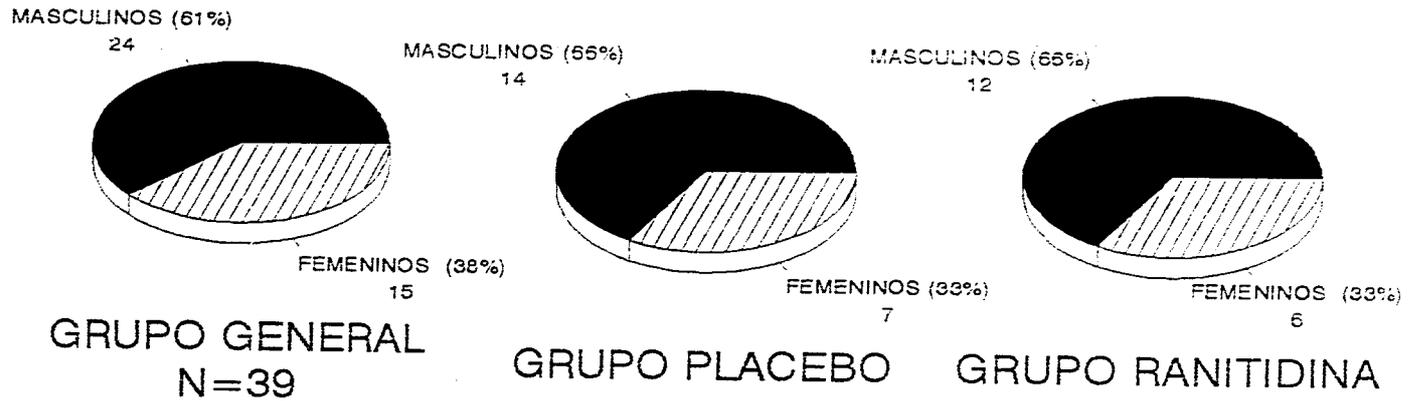
RANITIDINA ORAL VS PLACEBO EN PSORIASIS
PROMEDIO DE EDAD POR GRUPO
TABLA 1

GRUPO	EDAD PROMEDIO (AÑOS)
GENERAL TOTAL	34.6
PLACEBO TOTAL	42
RANITIDINA TOTAL	34.9
ABANDONO ESTUDIO	43.8
GENERAL VALORABLE	40
PLACEBO VALORABLE	43.13
RANITIDINA VALORABLE	35.8

RANITIDINA ORAL VS. PLACEBO EN PSORIASIS

DISTRIBUCION POR SEXO

GRUPO VALORABLE. GRAFICA 2



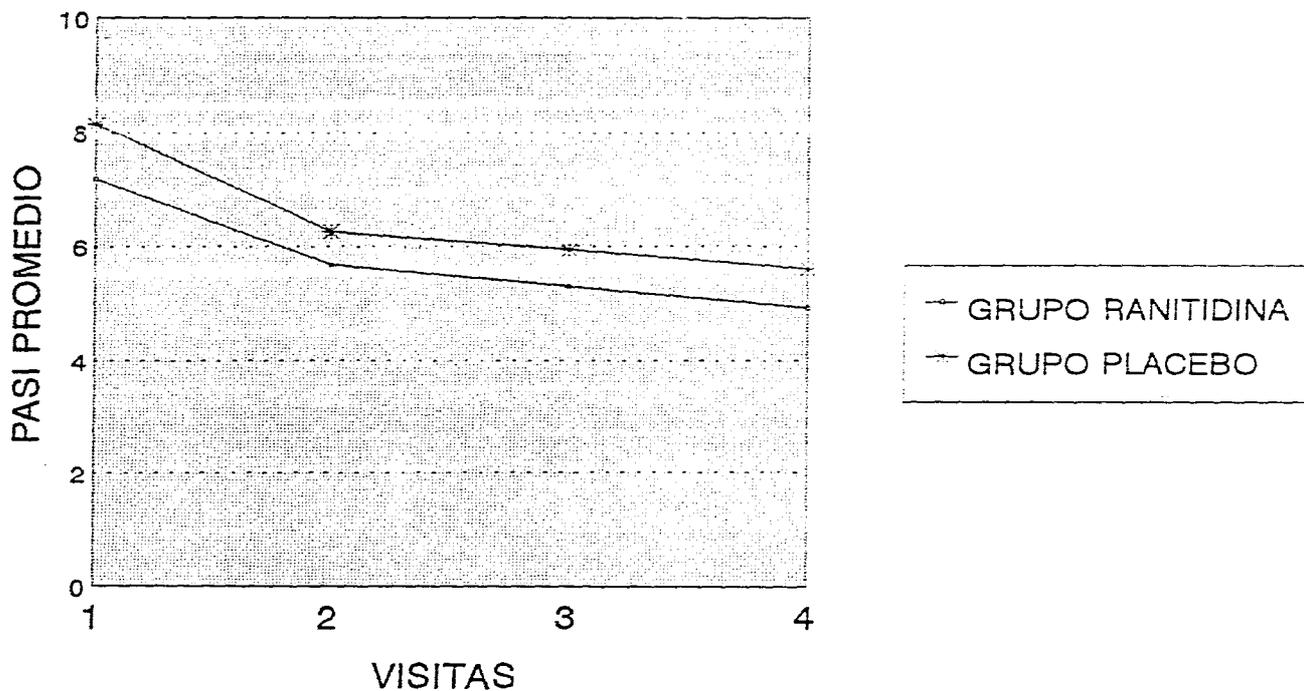
RANITIDINA ORAL VS PLACEBO EN PSORIASIS
TIEMPO DE LA EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD POR GRUPOS
TABLA 2

GRUPOS	TIEMPO DE EVOLUCION (AÑOS)
GENERAL TOTAL	7
PLACEBO TOTAL	7.3
RANITIDINA TOTAL	6.6
ABANDONO ESTUDIO	6.7
GENERAL VALORABLE	6.9
PLACEBO VALORABLE	7.6
RANTIDINA VALORABLE	6.5

RANITIDINA ORAL VS PLACEBO EN PSORIASIS

PASI PROMEDIO POR VISITAS

GRAFICA 3



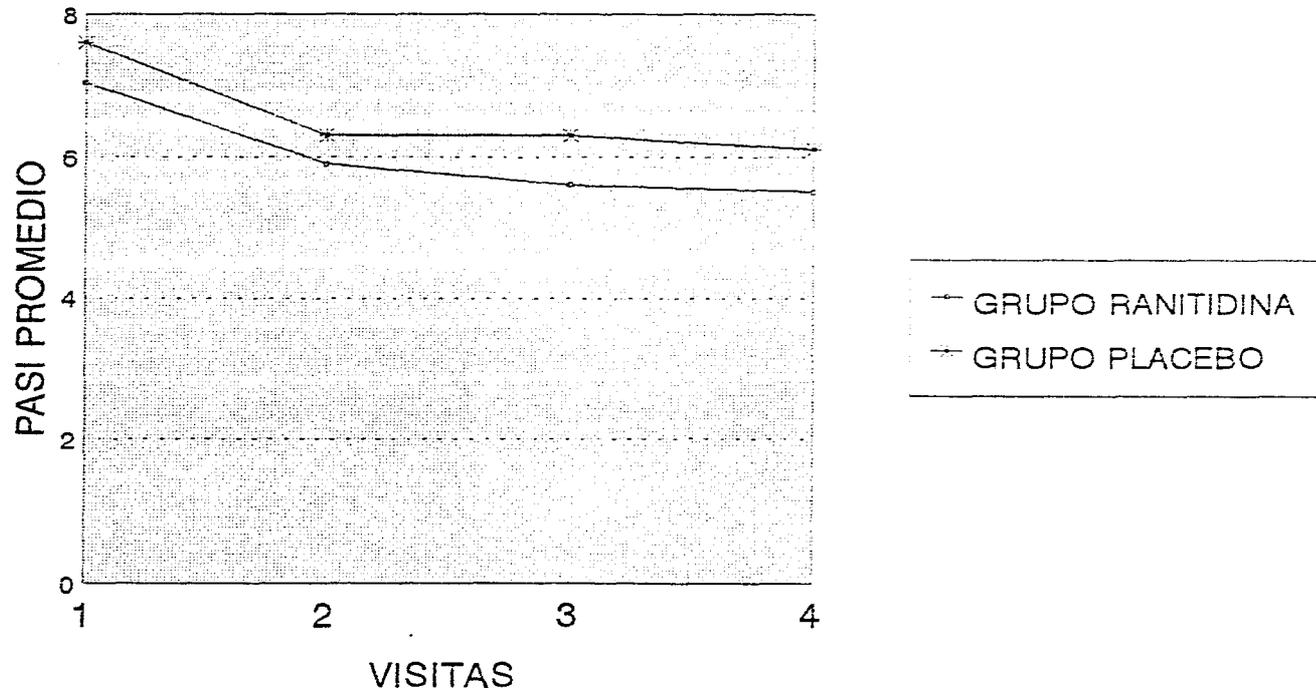
RANITIDINA ORAL VS PLACEBO EN PSORIASIS
RESPUESTA AL TRATAMIENTO
TABLA 3

GRUPOS	MEJORIA	SIN RESPUESTA (PEOR)
RANITIDINA	14 (77%)	4 (23%)
PLACEBO	16 (76%)	5 (24%)

RANITIDINA ORAL VS PLACEBO EN PSORIASIS

PASI PROMEDIO POR VISITAS. GRUPO TOTAL

GRAFICA 4

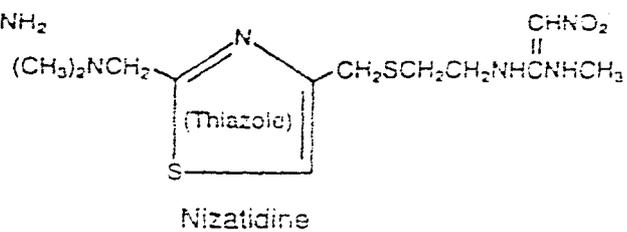
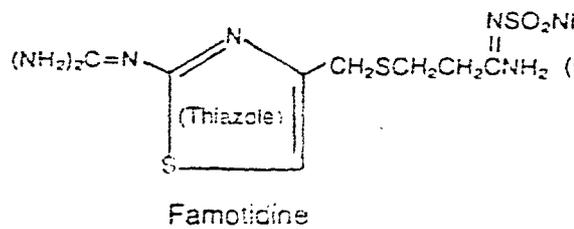
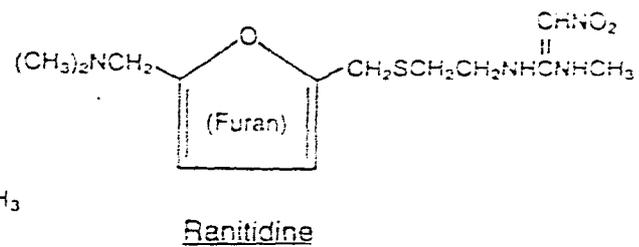
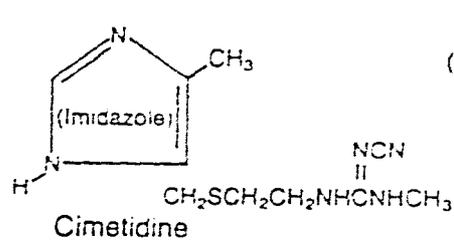
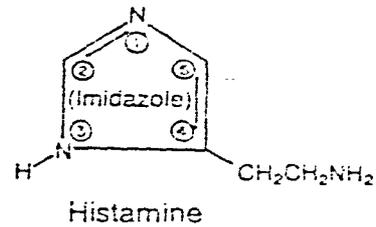


RANITIDINA ORAL VS. PLACEBO EN PSORIASIS
RESPUESTA AL TRATAMIENTO. GRUPO TOTAL
TABLA 4

GRUPOS	MEJORIA	IGUAL	SIN RESPUESTA (PEOR)
RANITIDINA	17 (58.6%)	8 (27.5%)	4 (13.7%)
PLACEBO	18 (62%)	6 (20.6%)	5 (17.24%)

**RANITIDINA ORAL VS PLACEBO EN PSORIASIS
EFECTOS SECUNDARIOS
TABLA 5**

SINTOMAS	GRUPO RANITIDINA	GRUPO PLACEBO
NINGUNO	8 (47%)	15 (68%)
FLATULENCIA	3 (17.6%)	0
PRURITO	2 (11.7%)	4 (18%)
DIARREA	1 (5.8%)	0
CEFALEA	1 (5.8%)	0
FATIGA	1 (5.8%)	0
ARDOR DE ESTOMAGO	1 (5.8%)	0
MAREOS	0	1 (4.5%)
SOMNOLENCIA	0	1 (4.5%)
ESTREÑIMIENTO	0	1 (4.5%)
TOTAL	18 (100%)	21 (100%)



BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Saiz A. Lecciones de Dermatología. 12a edición. Edit Mex.: Méndez Cervantes. 1989.
- 2.- Fitzpatrick B T y cols. Dermatology in General Medicine, vol I chapter 39:489-511. Mc Graw Hill, fourth edition. 1993.
- 3.- Baker B; Fry L. The Immunology of Psoriasis. British Journal of Dermatology. 1992; 126:1-9.
- 4.- Barker J. The Pathophysiology of Psoriasis. The Lancet. 1991;338:227-238.
- 5.- Ledo A. Psoriasis. Monografías de Dermatología. 1992;3.
- 6.- Arnold L; Odom R; James W. Andrew's Diseases of the Skin. Chapter 10:198-213. W.B. Saunders Company. Eighth edition. 1990.
- 7.- Bechet E. Psoriasis a brief historial review. Arch. Dermatol. Syph. 1963;33:327-29.
- 8.- Rook A. et al. Tratado de Dermatología. 4ta edición .Edit. Doyma, Madrid. Vol.2 1989.
- 9.- Roening K. Review of the 5th. International Psoriasis Symposium. Seminars in Dermatology. 1992;11:4.pp313-316.

- 10.- Elder J; Nair R. et al. The Genetics of Psoriasis. Arch. Dermatol. 1994;130:217-223.
- 11.- Matsuoka Y. Familial Cases of Psoriasis Vulgaris and Pustulosis Palmaris et Plantaris. The Journal of Dermatology. 1993;20:308-310.
- 12.- Mc Fadden J; Powles A; et al. Intradermal Antigen tests in Psoriasis. Acta Dermatol. Venereol. (Stockh). 1990;70:262-4.
- 13.- Ameglio F; Bonifati C. et al. Interleukin-6 and Tumoral Necrosis Factor Levels Decrease in the Suction Blister Fluids of Psoriatic Patients during effective Therapy. Dermatology. 1994;189:359-363.
- 14.- Farber E; Nall L. Psoriasis: A Stress Related Disease. Cutis. 1993;51:322-326.
- 15.- Grosse W, et al. Lymphocyte activation by streptococcal antigens in psoriasis. Br J Dermatol. 1977;97:536-592.
- 16.- Whyte H; Baugham R. Acute Guttate Psoriasis and Streptococcal infection. Arch Dermatol. 1964;97:529-36.
- 17.- Rosenberg E. et al. Psoriasis is a Visible Manifestation of the Skin's defense against Micro-organisms. The Journal of Dermatology. 1994;21:375-381.
- 18.- Van De Kerkhof P. Biological activity of vit D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms. British Journal of Dermatology. 1995;132:675-682.

- 19.- Ledo A. Terapéutica de la Psoriasis. Monografías de Dermatología. 1992;4.
- 20.- Pion I; Koenig K. Is Dermatologic Usage of Coal Tar Carcinogenic?. *Dermatol Surg.* 1995;21:227-231.
- 21.- Hoing B; Morison W. et al. Photochemotherapy beyond Psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1992;31:5 pp.775-779.
- 22.- Fischer T. PUVA: How to use it for Maintenance. *Seminars in Dermatology.* 1992;11:4. pp287-290.
- 23.- Krueger G; Eyre R. Trigger factors in Psoriasis. *Dermatol Clin.* 1984;2:373-381.
- 24.- Ackerman B. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases.* Philadelphia. Lea y Febiger. 1978. pp.251-256. 577-578. 828.
- 25.- Lever W F; Schaumbur L; *Histopatología de la piel.* Interamericana, Buenos Aires, Argentina. 1979. pp119-126.
- 26.- Petrazzoli M; Rothe M. et al. Monitoring patients taking methotrexate for hepatotoxicity. *Am. Acad. of Dermatology.* 1994;31:969-77.
- 27.- Arkbiser J; Moschella S. Clofazimine: A review of its Medical uses and Mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:241-7.
- 28.- Ros A. Photosensitive in Psoriasis. *Seminars in Dermatology.* 1992;11:4. pp 267-268.

- 29.- Silverman A. et al. Can Maintenance Cyclosporine be used in Psoriasis without Decreasing Renal Function?. *Seminars in Dermatology*.1992;11:4. pp302-312.
- 30.- Cuningham W; Geiger J. Practical use of Retinoids in Psoriasis. *Seminars in Dermatology*.1992;11:4.pp291-301.
- 31.- Menné T; Larsen K. Psoriasis Treatment with Vitamin D Derivatives. *Seminars in Dermatology*. 1992;11:4. pp278-283.
- 32.- Lowe N. Home Ultraviolet Phototherapy. *Seminars in Dermatology*.1992;11:4. pp284-286.
- 33.- Goodman G; Goodman L; Rall T. Goodman y Gillman, *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 7a. edición. Edit. Panamericana. pp.594-598. 1986.
- 34.- Witkamp L; Veltius P. et al. An open prospective clinical trial with systemic Ranitidine in the treatment of Psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*.1993;28:778-81.
- 35.- Nielsen H; Georgsen J. Ranitidine for improvement of treatment-resistant psoriasis. (Letter). *Arch Dermatol*.1991;127:270.
- 36.- Oates J; Wood A. Histamine Receptor Antagonists (Review article). *The New England Journal of Medicine*. 1990;323:24. pp1672-1690.
- 37.- Nielsen HJ; Moesgaard F; Kehlet H. Ranitidine prevent post operative supression of Delayed hipersensitivity. *Am J.Sur*. 1989;157:291-4.

- 38.- Lowe P M.; Lee M; et al. The Endothelium in Psoriasis (review). *British Journal of Dermatology*. 1995;132:497-505.
- 39.- Farber E; Nall L. The office visit and the self-help concept in treating the patiente with psoriasis. A strategy revisited. *Cutis*.1993;51:236-240.
- 40.- Wittenberg G; Oursler J; Peters M. Secomlery Amiloidosis complicating psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;32;3. pp465-468.
- 41.- Skov L; Baadsgaard O. Superantigens. Do they have a role in skin diseases? (Review article). *Arch. Dermatol*. 1995;131:829-832.
- 42.- Theeuwes M; Morhem V. Allelic instability in the mitosis model and the inheritance of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32:44-52.
- 43.- Boyd A; Nelder K. Hidroxyurea therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;35:518-523.
- 44.- Heenen M. Physiopathology and Organotypic Cultures of Human Keratinocytes. *Dermatology*. 1994;189:60-61.
- 45.- Furukawa F; Takiawa M; Mutsuyoshi N. et al. Cadherins in Cutaneous Biology. *The Journal of Dermatology*. 1994;21:802-813.
- 46.- Farber E; Nall L. Nonpustular Palmoplantar Psoriasis. *Cutis*. 1992;50:407-409.

- 47.- Pincelli C; Fantini F; Giannetti A. Nerve Growth factor and the Skin. *International Journal of Dermatology*. 1994;33:308-312.
- 48.- Dvorak H; Brown L; Detmar M. Vascular Permeability Factor/Vascular endothelial Growth Factor, Microvascular Hyperpermeability and Angiogenesis. (review). *American Journal of Pathology*. 1995;5:1029-1039.
- 49.- Laporte M; Heenen M. The Heterogeneity of the Germinative Compartment in Human Epidermis and its implications in pathogenesis. 1994;189:340-343.
- 50.- Macías M. Tratamiento de Psoriasis en Placas con Calcipotriol. Tesis UNAM. Hospital General de México. 1995.