

S.S.A.

U.N.A.M.

A.M.A.L.A.C.


20/10/85

CENTRO DERMATOLOGICO DR. LADISLAO DE LA PASCUA

PROFESOR DEL CURSO:
DR. FERNANDO LATAPI



DIRECTORA:
DRA. OBDULIA RODRIGUEZ



ESTUDIO SEMICERRADO COMPARATIVO SIMULTANEO
DIAMINO-DIFENIL-SULFONA VS MECLOFENAMATO
DE SODIO EN PSORIASIS

TESIS DE POSTGRADO EN
DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y MICOLOGIA

DRA. MA. EUGENIA CORRAL GALVAN

ASESOR DE TESIS: DR. VIRGILIO SANTAMARIA

ELIJS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

INTRODUCCION	1
PRIMERA PARTE	
DEFINICION	3
HISTORIA	4
INCIDENCIA	8
ETIOPATOGENIA	10
Teoria Genética	10
Teoria sobre el defecto primario	12
Teorias sobre cual es el defecto	27
Factores desencadenantes	31
MANIFESTACIONES CLINICAS	32
Psoriasis de piel cabelluda	34
Psoriasis de la cara	35
Psoriasis palmo-plantar	35
Psoriasis ungueal	36
Psoriasis de los pliegues	37
Psoriasis de glande y prepucio	38
Psoriasis bucolingual	38
Lesiones laríngeas y oculares	39
Psoriasis pustulosa	39
Psoriasis del tipo Eritema Anular	42
Psoriasis de la infancia	43
Psoriasis Universal	45
COMPLICACIONES	47
EVOLUCION Y PRONOSTICO	54
HISTOPATOLOGIA	57
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	60
TRATAMIENTO	63
Medidas generales	63
Tratamiento tóxico	64
Tratamiento sistémico	68

SEGUNDA PARTE

OBJETIVOS	88
MATERIAL Y METODOS	88
RESULTADOS	93
COMENTARIOS Y CONCLUSIONES	106
BIBLIOGRAFIA	110

INTRODUCCION:

La psoriasis es un padecimiento eminentemente dermatológico de etiología desconocida y discutida hasta la fecha, característicamente crónico que evoluciona por brotes y asienta en su forma clásica principalmente en piel cabelluda, codos, rodillas, crestas iliacas y tronco; morfológicamente se manifiesta por placas eritemato-escamosas de diferente tamaño y configuración con bordes bien limitados. - Afecta a todos los grupos étnicos y a ambos sexos - por igual, principalmente en la segunda y tercera - década de la vida.

Su tratamiento ha sido a base de diversos - medicamentos con resultados variados, por lo que - hasta la fecha no contamos con un tratamiento 100%- eficaz en todos los casos de psoriasis. Hay tratamientos tradicionales a base de queratolíticos y reductores; hasta con psoralenos más luz ultravioleta (PUVA), corticoides y citostáticos. Algunos de estos tratamientos resultan a veces más nocivos que - el mismo padecimiento, por lo que su uso es muy limitado. Por eso la búsqueda de nuevos medicamentos para combatir la psoriasis continúa.

Con tal inquietud de nuevos medicamentos, nos llamo la atención la carta al editor escrita por G. Winthrop en 1982 (325); donde señala la mejoría importante y rápida del meclofenamato de sodio sobre las lesiones de psoriasis en los pacientes con artropatía psoriásica, lo cual nos motivó a investigar el efecto del fármaco en nuestra especialidad y medio. Así mismo comparar la utilidad de la DDS -

que usada empíricamente en el padecimiento ha dado resultados variados por lo que también es necesario verificar su utilidad, cuantificarla y compararla con placebo y meclofenamato de sodio.

Como complemento del trabajo de investigación, realizamos revisión del tema, para tener un conocimiento amplio del padecimiento.

P R I M E R A P A R T E

DEFINICION:

La psoriasis es una dermatosis crónica, caracterizada por hiperplasia epidérmica y multiplicación celular acelerada, de causa desconocida. En cuya aparición influyen factores genéticos, sistémicos y ambientales. Evoluciona por brotes escalonados habitualmente durante toda la vida. Constituida por placas eritemato-escamosas bien definidas, la escama es gruesa, blanco nacarada, las lesiones predominan en partes salientes (codos, rodillas, piel cabelluda), no obstante puede afectar toda la piel.

Su pronóstico por lo general es bueno, aunque puede tener serias complicaciones. (68,91,264,) (280).

HISTORIA:

Es difícil escribir la historia de psoriasis antes de Willan. Este autor tiene el mérito de individualizar esta enfermedad. Probablemente sea me nos acertado el haberle dado el nombre de psoriasis. (211)

Los griegos utilizaban el término **PSORA** para designar una enfermedad pustulosa la cual se refiere al impétigo. Cuando la aplicaban a lesiones escamosas le adjuntaban un epíteto: como la psora leprosa ó lepra solamente. (211)

HIPOCRATES utilizaba indistintamente las denominaciones de PSORA, LEPROSA, ALFOS o LIQUEN para todas las enfermedades caracterizadas por depósito de productos patológicos sobre la piel. (211)

Por otro lado los traductores latinos le llamaban IMPETIGO o SERPIGO a la palabra que los ARA BES utilizaban para designar a lo que nosotros conocemos por psoriasis. (211)

En el año 30 A.C. nació CELSUS noble romano, quien escribió muchos tratados sobre medicina y que dedicó su 6º libro casi exclusivamente a las enfermedades de la piel. El no utilizó la palabra psora pero si describió un 12º tipo de impétigo, el cual concuerda con la psoriasis. (45)

No obstante que el termino psora fué utilizado por: THEOPRASTE, PLINE, DEOSCARIDES y ORIBASE - esto sucedió después de un pasaje escrito por GALE-

NO refiriéndose a la psoriasis como una erupción escamosa muy diferente a las otras. Al parecer esta se trataba de lesiones escamosas en párpados y escroto lo cual no concuerda con psoriasis. (72)

A principios del siglo XIX también se hablaba de IMPETIGO, LEPRO DE LOS GRIEGOS, LIQUEN ESCAMOSO, HERPES ESCAMOSO, etc... para designar a la psoriasis. (211)

En 1808 ROBERT WILLAN médico inglés realizó la primer descripción acertada de PSORIASIS. Se debe convenir que el haberle puesto algun otro nombre no hubiera sido mejor. El de psoriasis tiene la ventaja de ya no prestarse a confusión. A través de Willan se aceptó definitivamente consagrandose la autonomía de la dermatosis. El la clasifico en 11 tipos basandose en la forma, tamaño, topografía y evolución de las lesiones, pero clasificó aparte las formas figuradas con el nombre de LEPRO VULGAR. (17,211)

BATEMAN redujo a 5 las variedades clínicas.- BIETT, CAZENAVE (1833), GIBERT y DEVERGIE (1857) consideraban aun como dos entidades distintas la psoriasis y la lepro vulgar; una caracterizada por placas uniformemente dispuestas y la otra por elementos anulares o figurados. (72)

A través del hecho de encontrar los 2 tipos de lesiones en un mismo paciente y mediante la influencia de SAMUEL, PLUMBE, DUFFIN, BAZIN, HARDY y FUCHS el término de LEPRO VULGAR fué expulsado de la dermatología y se unifica el término de PSORIA -

SIS. (16,133)

Posterior a esto se trata de clasificar a la psoriasis dentro de las entidades ya existentes. - BAZIN (1862) la coloca dentro de las artritis, UNNA estudia su similitud con el eczema seborreico. Algunos autores la consideran como una enfermedad específica, BROCQ la clasifica dentro de las reacciones cutáneas, a través de él, el período clínico de la historia de la psoriasis alcanza su apogeo. (16, 211)

En 1837 ALIBERT usaba el término psoriasis - para agrupar varias dermatosis eritemato-escamosas. (17)

FERNINAND VON HEBRA (1816-1880) realizó una descripción completa de la psoriasis. (17)

HEINRICH KOEBNER (1838-1904) describe la Reacción isomórfica, que lleva su nombre, Fenómeno de Koebner. (17)

JOHN CUNNINGS MUNRO (1858-1910) junto con - RAYMOND SABOURAUD (1864-1937) describen los microabsesos de Munro-Sabouraud mediante estudios histológicos, estos microabsesos no son patogognómicos de psoriasis, pero sí son muy sugestivos. (17)

Por otro lado en México existen datos suficientes para hacernos pensar que la psoriasis existió desde antes de la conquista. En el Códice Badiano se mencionan diversas dermatosis, dentro de ellas una tiene como característica principal, el -

aspecto particularmente escamoso y a la que se menciona con el nombre de MENTAGRA. Para su tratamiento utilizaban diversas hiervas en forma tópica.(242)

SAHAGUN en la "Historia General de las cosas de la Nueva España" menciona varias dermatosis sin hacer una descripción de cada una de ellas, pero parece ser que dentro de los términos de sarna y lepra abarcaba otras dermatosis entre ellas a la psoriasis. (275)

Llama la atención que en México no hay tanta artritis psoriásica como se reporta en países anglosajones.

INCIDENCIA:

La psoriasis es una dermatosis frecuente observada en todas las edades, afectando 1-2% de la población (0.1-2.84% según diferentes estadísticas) En adultos de Europa Nor-Oeste la incidencia es de 1.5-2%. (138,200) En Estados Unidos la prevalencia de la enfermedad clínica en todos los grupos de edad se ha estimado entre el 1% al 2%. En los países Escandinavos se encontró una incidencia del 1.4% al 2.8%. En los indígenas de norte y sur América la enfermedad es rara, lo cual está de acuerdo con la teoría de un probable ancestro común. En nativos de Africa del este es relativamente frecuente, pero es rara en los nativos del oeste. (91). En México la psoriasis es una de las 15 dermatosis más frecuentes, pero no pasa del 2% de todas las dermatosis. (280) La psoriasis parece ser más frecuente en Judios Europeos que en los orientales. Se ha dicho que es más frecuente entre los Persas que en los Hindues o Musulmanes, pero esto puede ser debido a diferencias dietéticas o sociales ya que hay subdivisiones en la misma raza. La enfermedad es aparentemente poco común en Japón. Lomholt ha reportado una prevalencia relativamente alta en Uganda. (199) La incidencia dada para Europeos del Nor-Oeste es más alta que la de las razas Asiática y Africana que a su vez es más alta que la incidencia en indígenas Americanos. La prevalencia en Arabes es desconocida, aunque se ha reportado un 3% de afección en Egipcios del Cairo. (199)

La psoriasis afecta por igual hombres que mujeres, (91,280) aunque algunos estudios con gran nú

mero de pacientes reportan mayor afectación en hombres que en mujeres. En las estadísticas de hospitales se afectan casi por igual ambos sexos. (138)- En un trabajo realizado por E.M. Farber y L.M. Nall con 5,600 pacientes el 45% fueron hombres y 54% mujeres, en el niño el sexo femenino es más frecuentemente afectado. (90)

La psoriasis puede iniciarse a cualquier edad, en el estudio realizado por Farber y Nall, la edad promedio de inicio fué de 27.8 años; 35% iniciaron antes de los 20 años. Antes se pensaba que la psoriasis era rara en el recién nacido y en la primera infancia, pero investigaciones recientes han comprobado que el 2% de los pacientes inician en los 2 primeros años de vida. Se ha visto que entre más pronto se inicie la psoriasis, mayor influencia ejercen los factores ambientales. (90) En la serie de Farber y Nall, 10% de los casos iniciaron a los 10 años, 25% entre los 10 y los 20 años, 23% entre los 20 y 30 años.(90) Cl Huries y colaboradores encontraron en 1444 pacientes el 29% de los casos aparecían antes de los 15 años.(146)

La frecuencia de psoriasis familiar es difícil de precisar, varía entre el 5-90% de los casos. Según la estadística de Farber y Nall 36% tenían antecedentes familiares. (90)

ETIOPATOGENIA:

A pesar de que la psoriasis fué descrita magistralmente desde el siglo pasado, continúan las investigaciones para dilucidar su etiopatogenia. -
Trataremos de exponer varias de las teorías que han surgido después de numerosos trabajos encaminados a descubrir la etiología de esta misteriosa enfermedad.

Teoría genética: existen varios sistemas de marcadores genéticos (antígenos de histocompatibilidad leucocitaria, glóbulos rojos, proteínas séricas, enzimas séricas y de células sanguíneas y sustancias encontradas en saliva) que se han encontrado asociados con psoriasis. (194) En años recientes se ha dado mucho énfasis a los antígenos de histocompatibilidad leucocitaria, los cuales están localizados en el cromosoma 6. Se han observado el HLA-B 13 y el Bw 17 significativamente elevados en pacientes con psoriasis, mientras que el HLA B7 y el B8 están disminuidos. (194) En psoriasis muy diseminadas se ha encontrado relacionado con el HLA - Bw 16 y Bw 17, cuando la psoriasis se inicia a temprana edad se relaciona con el HLA Bw 17 más que con el Bw 16. (178) Se ha sugerido un mecanismo de umbral poligénico en el que el HLA B 13 y Bw 17 actúan para reducir el umbral de la expresión clínica en pacientes con predisposición a la enfermedad. -- (299) El riesgo para desarrollar psoriasis está elevado en ciertas combinaciones de genes, no solamente en aquellos que tengan el sistema HLA. También ha surgido el concepto de que pudieran existir

combinaciones genéticas que disminuyan el riesgo para la psoriasis. (194) Se ha investigado otro sitio en el locus del HLA (HLA-D) que determine su asociación con la susceptibilidad a la psoriasis. (89) Los productos del gen HLA-D están entre los antígenos en la superficie de los linfocitos que determinan la reactividad en los cultivos mixtos de linfocitos. (220)

Los datos que sugieren que la psoriasis es una sola enfermedad con diferente expresión fenotípica del mismo genotipo se obtuvieron en un estudio realizado por Marcusson en varias familias demostrando que en los individuos con haplotipo idéntico al paciente con psoriasis tenían manifestaciones cutáneas o articulares de psoriasis. (210)

La edad de inicio e historia familiar de psoriasis es variable, existiendo este antecedente en el 35% de los casos. (31,89,90,139) Entre más temprano se inicie la psoriasis mayor la posibilidad de la existencia de antecedentes familiares, siendo la frecuencia de un 59%. (238) La asociación de un inicio temprano y mayor severidad de la enfermedad se encuentra más frecuentemente en pacientes con HLA B 17. (210) Aunque aún permanece incierto el poder utilizar el HLA B17 para determinar el pronóstico, Nyfors y colaboradores sugieren un riesgo elevado de cirrosis en asociación con el HLA B17. (239, 240) Zachariae y colaboradores no han podido comprobar lo anterior, pero sugieren que la combinación de HLA A1 y B8 está elevada en los pacientes con cirrosis. (335) Aunque existe la posibilidad de que algunos pacientes estén genéticamente predi-

puestos a desarrollar cirrosis. Esto es respaldado indirectamente por la asociación de psoriasis y la deficiencia de la alfa 1 antitripsina (gen Z). Aproximadamente el 12% de pacientes con psoriasis al azar tienen deficiencia de la alfa 1 antitripsina, comparado con la población normal del 2%. (18)

La incidencia del HLA B27 esta elevada en los pacientes que tienen artritis y psoriasis; esta va del 24% al 100%, con una media de $40\% \pm 27\%$ comparando con el $7\% \pm 3\%$ de la población normal. (39, 159,333) La incidencia del HLA B27 es según el tipo de artritis; el 64% de pacientes psoriáticos con espondiloartritis tienen positividad para el HLA B-27; esto disminuye al 32% en pacientes con artritis periférica. No aumenta la incidencia del HLA B27 cuando los pacientes con psoriasis se consideran como un grupo. (39,159,333)

Teorías sobre el defecto primario: Se han realizado estudios sobre la proliferación epidérmica en las lesiones de psoriasis por Weinstein y McCullough mostrando un aumento en la capacidad de reproducción epidérmica con disminución del tiempo del ciclo celular. (317) Aunque esto no ha sido aceptado por todos los investigadores Grove analizó el ciclo celular de la epidermis obteniendo los siguientes datos:

1. Las células epidérmicas afectadas con psoriasis tienen un ciclo celular acortado y hay un aumento en el número de células epidérmicas. (125)

2. Estas alteraciones involucran todas las fases del ciclo celular con una posible excepción -

en la fase "S"; Steigleder y Pullman, utilizando técnicas de doble marcaje demostraron una fase "S" prolongada en las células epidérmicas de piel afectada y no afectada con psoriasis. (294)

3. No existe evidencia de un bloqueo celular en G_2 . (109)

Actualmente existen suficientes datos que apoyan la posibilidad de que la piel no afectada también esta enferma. Varios investigadores han observado grados anormales de proliferación epidérmica en piel no afectada en vivo. Los valores base son de 1.5 veces normal. (125,213,266,294) Estas diferencias aumentan dramáticamente en relación con la piel normal, con una irritación local, mediante la aplicación de cinta adhesiva o inyección salina o propanolol aumenta más del doble de lo normal. -- (126,294,321)

En la psoriasis hay un defecto en la piel "en algún sitio" y este defecto permite o causa un exceso de la proliferación epidérmica. Hay 4 opciones para localizar el sitio del defecto: la epidermis, células de Langerhans, la dermis y los vasos sanguíneos. (170)

I. Epidermis: Si el defecto primario esta en la dermis o en las células de Langerhans, las manifestaciones clínicas de la enfermedad se expresan a través de cambios en la epidermis. No existen reportes conocidos de análisis de la quinesia de las células epidérmicas solamente, en los pacientes con psoriasis. Existe evidencia de que los pacientes -

con psoriasis tienen cambios diversos en la epidermis (170) los cuales son:

1. Aumento del tamaño de los queratinocitos-tanto de piel afectada o no afectada. (204)

2. Cambios en el glicocálix de la superficie de los queratinocitos, existiendo un aumento en los sitios de captación de las lecitinas en los queratinocitos de los pacientes con psoriasis. Esto es más patente en las células de piel afectada, pero también se ve en la membrana celular de los queratinocitos de piel no afectada. (115)

3. En relación con la piel normal, los queratinocitos del estrato córneo de la piel no afectada tienen una cohesividad aumentada. (166)

4. En los enfermos con psoriasis hay un aumento en el carbon 23 de la cadena 20 de un ácido graso saturado (ácido tricosónico) en los queratinocitos de piel no afectada. (268)

5. Hay una disminución en la cadena 10 de la esterasa del colesterol en los queratinocitos de pacientes con psoriasis. (106)

6. Un componente mayor de la proteína fibrosa (la cadena alfa, 67,000 daltons) del estrato córneo, esta ausente o muy disminuída en la escala psoriásica. La escala de la piel de pacientes con dermatitis atópica y piel no afectada con psoriasis son normales. (287,301,302) No es posible relacionar estas diferencias bioquímicas y estructurales a la patogénesis de psoriasis o determinar si son primarias o secundarias. (170)

II. Células de Langerhans: La observación de que las células de Langerhans pueden estar involu-

cradas en la proliferación y diferenciación de la epidermis, ha sido sugerida por varios autores. (198 252,274,326) Recientemente Nier y colaboradores han dado una serie de datos sugiriendo que las células de Langerhans pueden estar involucradas en la patogénesis de la psoriasis. (225) Una de sus bases para su argumento son los datos de otros investigadores mostrando que las células de Langerhans son células parecidas a los macrófagos que se originan de la médula ósea (100,297) y son probablemente transportadas como monocitos sanguíneos, activando a los monocitos de los pacientes con psoriasis. (174 225) Las alteraciones de los monocitos, macrófagos y células de Langerhans en la psoriasis son:

1. Aumento de la quimiotaxis a varios agentes, linfoquinas, factores bacterianos y suero; persistiendo después del tratamiento. (174)

2. Aumento de la reducción del nitrato azul de tetrasolium, no estimulado. (170)

3. Aumento de la reactividad de quemiluminencia cuando los monocitos ingieren zymosan opsonizado. (176)

4. Aumento de la actividad fagocítica y bactericida. (14)

5. Aumento de la destrucción por el sistema reticuloendotelial de eritrocitos sensibilizados al calor. (228)

6. Disminución en el número con patrones anormales en las células de Langerhans en piel afectada al estar presente la ATPasa y visualización de antígenos Ia "Iike". (230)

Las células de Langerhans pueden jugar un papel en la regulación de la proliferación normal y -

diferenciación de la epidermis. (144,202,225,254)

III. Dermis: La dermis es importante para la diferenciación de la epidermis, existe el fenómeno denominado "dominancia dérmica". Un ejemplo de esto es el hecho de que al separar la epidermis hiperqueratósica (plantas) e injertarla en la dermis de una area no hiperqueratósica resulta en la pérdida de la hiperqueratosis; lo contrario también puede suceder. (26) Estas observaciones han hecho que los investigadores piensen que la dermis es importante en la proliferación epidérmica y diferenciación normal y por lo tanto importante para la psoriasis. Briggaman y Wheeler demostraron que al combinar epidermis psoriásica con dermis psoriásica persistia un índice elevado de división de la misma magnitud que los controles, los cuales nunca fueron separados. La combinación de dermis psoriásica con epidermis normal no presentó elevación del índice de proliferación al igual que la combinación de epidermis psoriásica con dermis normal tampoco presentó anomalías del índice de división. (40) Con esto podemos deducir que tanto la dermis como la epidermis son necesarias para aportar la base de la proliferación anormal que se observa en esta enfermedad. Es posible que en el proceso de separación se hayan perdido o dañado las células de Langerhans y hayan sido remplazadas por las células precursoras de la epidermis afectada. Aunque debido que la epidermis normal no adquirio cambios psoriasiformes, esta posibilidad es difícil de aceptar, al menos de que exista especificidad de los monocitos de la dermis de pacientes con psoriasis para la epidermis de

otro paciente con psoriasis. Este estudio revela - que la dermis es importante y da mayor ímpetu a pen - sar de que el defecto esta en algun sitio de la - piel. (170)

IV. Vasos Sanguineos: En las lesiones de psoriasis existen cambios a nivel capilar, los cuales - son:

1. Los capilares excesivamente enrrollados - en la dermis papilar se observan en piel afectada y posiblemente en piel no afectada de pacientes con - psoriasis. (142) Esto no es específico de la pso - riasis; cambios similares pero menos pronunciados - se observan en la piel de codos y rodillas, la cual tiene una proliferación epidérmica elevada.(104,271)

2. Los cambios en los capilares se inician - antes de que sean patentes los cambios histológicos de psoriasis. (32,34)

3. Se observa una corelación directa entre - el brote, crecimiento y desarrollo completo de capi - lares enrrollados y los cambios proliferativos de - la epidermis. (80,269)

4. Existe evidencia ultraestructural de que - el crecimiento de los capilares es venoso más que - arterial. (36)

5. Se ha observado una red capilar más per - meable, heredada o secundaria. La membrana celular del extremo venoso de la red capilar esta multife - nestrada, hecho que puede permitir un aumento en la extravasación de los componentes (celulares o no) - sanguineos. (37,80,271,293) En estudios ultraes - tructurales, Braverman y Yen nunca vierón neutrofi - los en las fenestraciones; aunque si observarón nu -

merosos mononucleares y eritrocitos. (37)

6. La oclusión de la red capilar durante 24- horas después de provocar una lesión experimental - mente, previene la formación de psoriasis en el - área de compresión. (271) No se sabe si los cam - bios vasculares representan una alteración que lle - van a la psoriasis o son secundarios a la enferme - dad. Los experimentos de Krueger, Briggaman y Whee - ler sugieren que estos cambios no son primarios. (40 172) Esto va de acuerdo con las conclusiones de -- Ryan en su revisión de vasos sanguíneos y psoriasis "Los vasos sanguíneos no son la causa de psoriasis, pero son una parte integral de ella." (270) Posi - blemente relacionado a estas observaciones son los - hallazgos que sugieren la interrelación entre la - irritación y la etiopatogénesis de la psoriasis. - Aunque esto todavía no esta muy desarrollado se ba - sa en varios datos:

1. Existe un estado de hipercoagulabilidad, - una tendencia aumentada a inducir trombosis en va - sos de gran calibre en los pacientes con psoriasis. (218,260)

2. Depósitos de fibrina (o probablemente al - guna substancia con reacción cruzada a los anticuer - pos utilizados por los investigadores, como la fi - bronectina) en la membrana basal. (104,276)

3. Existe una observación preliminar aún no confirmada, de muestras de piel afectada con psoria - sis que inducen angiogénesis (la fibrina puede ser - angiogénica). (273,330).

4. El plasma de pacientes con psoriasis indu - ce a la coagulación. Ocurren depósitos poco usua - les alrededor de las células mononucleares, cuando - se incuba conjuntamente células mononucleares y en -

dotoxinas, esta reacción es inhibida al tratarse con luz ultravioleta. (155)

5. La inducción del sistema de coagulación y la formación de fibrina, activa la vía del factor de Hageman que genera factores flogísticos como quininas y factores del complemento. (257,305) Aunque estas observaciones aparentemente son un defecto primario, una alteración en los inhibidores de este sistema, tanto cuantitativa como cualitativamente, puede resultar en una anomalía en la formación de los mediadores flogísticos, dando las manifestaciones de la enfermedad, cambios vasculares asociados y el infiltrado inflamatorio. (170)

Se han reportado cambios químicos en la dermis de lesiones de psoriasis. Hay cambios en los mucopolisacáridos ácidos de la dermis papilar, existe aumento del ácido hialurónico. (93,117) Otro hallazgo de significado desconocido es el de Gay que demostró que la membrana basal de lesiones psoriásicas no tratadas está fragmentada y separada en varias capas. (108) Debido a que la epidermis genera su propia membrana basal y los queratinocitos bien diferenciados de la psoriasis contiene un nivel anormal de proteínas, la observación de Gay refleja una epidermis anormal. (164,287,307)

Factores Sanguíneos: Componentes Sanguíneos-Celulares y No Celulares: Existen factores sanguíneos que influyen para que la psoriasis se manifieste o no. La complejidad de la interrelación entre los factores sanguíneos celulares y no celulares entre sí, es casi abrumadora. Si tales factores

también participan en la regulación del crecimiento y diferenciación de la piel, la magnitud del problema resulta incomprensible, podría ser que el enigma de la psoriasis resida en la determinación de esta interrelación de factores sanguíneos. Para desarrollar el argumento que establece la participación de los factores sanguíneos en los pacientes con psoriasis es necesario realizar las siguientes preguntas:

1. ¿Ocasiona la reacción inflamatoria una proliferación epidérmica? Aunque existe muy pocas investigaciones cuantitativas sobre la proliferación epidérmica después del estímulo inflamatorio, (4,5,213) todos los investigadores de la patofisiología cutánea saben que la inflamación lleva a una acantosis, lo cual no se lleva a cabo sin proliferación epidérmica. (4) Concerniente a la psoriasis existe el experimento que demuestra que un estímulo inflamatorio a piel no afectada le ocasiona un aumento en la síntesis de DNA epidérmica, efectuándose antes de que ocurra la acantosis. (256)

2. ¿Ocasionan los factores humorales proliferación celular "in situ", como inhibir y estimular la síntesis del DNA? Es bien conocido que el suero es necesario para el crecimiento adecuado de un cultivo de células; no se ha prestado suficiente atención a la presencia en el suero de un inhibidor del crecimiento celular. (107,119,143,169,171,254) Las células mononucleares también tienen factores que inhiben y estimulan el crecimiento celular. (171,177)

3. ¿Cuáles son los factores sanguíneos efectivos? El infiltrado inflamatorio en la psoriasis en gotas es abundante, formado por células mononucleares, predominando los macrófagos. (271) La mayoría de las células mononucleares son linfocitos T.

(28,71,297) Los leucocitos polimorfonucleares son escasos, no existe aumento de los mastocitos (61) y existe una relación directa entre la cantidad del infiltrado inflamatorio y el número de mitosis en la epidermis relacionado también con el grado de acantosis y paraqueratosis. (290) El análisis del infiltrado inflamatorio de las placas grandes de psoriasis, se presta a confusión, ya que los bordes de las lesiones son diferentes al centro donde hay una disminución en el número de mitosis y menor infiltrado inflamatorio. (118,290) Los microabcesos de Munro y la pústula esponjiforme de Kogoj que son características de psoriasis (192) han influido para pensar que los neutrófilos son importantes en la etiopatogénesis de la psoriasis. En un estudio realizado por Krueger y Russel analizaron el número de microabcesos correlacionandolos con la severidad de la psoriasis les llevo a la siguiente conclusión: cuantitativamente el papel de los polimorfonucleares en la persistencia de las lesiones de psoriasis ha sido sobre estimado. (170)

Componentes Sanguíneos Celulares: Función De Las Células Mononucleares En Los Pacientes Con Psoriasis: Se han realizado numerosos estudios in vitro para determinar la función de los linfocitos en los pacientes con psoriasis. La respuesta in vitro de los linfocitos requiere de macrófagos funcionalmente normales. Por lo tanto estas pruebas miden indirectamente la función del sistema monocito-macrófago. Las células mononucleares producen antígenos de histocompatibilidad; estos antígenos inducen una respuesta blastogénica en los linfocitos norma-

les de un cultivo. Se realizó un estudio midiendo la respuesta en un cultivo mixto de linfocitos, incluyendo linfocitos de 32 pacientes normales y 33 pacientes con psoriasis, en el que 6 pacientes con psoriasis presentaron una respuesta blastogénica elevada. (175) La respuesta blastogénica de los linfocitos a varios mitógenos se ha encontrado tanto deprimida como normal en la psoriasis. (54,113,129,175,190)

Las linfokinas llamadas ahora interleukinas son los mediadores solubles de la respuesta inflamatoria, los cuales se originan de las células mononucleares. (250) Las linfokinas estimulan el crecimiento tanto de las células no inflamatorias como a las del sistema inflamatorio. Esto más la presencia de células mononucleares en la psoriasis, sugiere que las linfokinas producidas por las células mononucleares contribuyen a la proliferación epidérmica anormal observada en la psoriasis. (174)

La afección del sistema inmune en los pacientes con psoriasis sugiere una alteración de los linfocitos T. Se han realizado tres trabajos en donde se reporta el número de linfocitos T en sangre periférica normales y dos trabajos en los que se encontraron cifras disminuidas de linfocitos T. (113,129,175,190,196) Dos investigadores han demostrado que los linfocitos T supresores están disminuidos en los pacientes con psoriasis. (145,279) Clot demostró que tanto los linfocitos T supresores y los estimuladores se encontraron en cifras iguales en pacientes con psoriasis como en los testigos. (55)

Los pacientes con psoriasis tienen una inmunidad celular alterada de origen y significado desconocido. Los estudios de Gliniski sugieren la presencia de un factor humoral que interfiere en la función de los linfocitos T. (114) Al relacionar este factor con el hallazgo de Clot de niveles elevados de una hormona tímica en el suero de pacientes con psoriasis, causo confusión. (55)

La actividad deprimida de los linfocitos T - supresores puede ser la explicación del aumento de anti-Ig G, (111,168) la captación de anticuerpos anti antígenos nucleares por los linfocitos y leucocitos polimorfonucleares; (58) niveles elevados de Ig A; (111,165) y aumento de complejos inmunes circulantes. (33,110,130,161) Aunque es una hipótesis muy atractiva aún no hay las bases suficientemente sólidas que la respalden.

Monocitos: Los macrófagos activados pueden suprimir la respuesta inmune probablemente mediante la vía de las prostaglandinas. (58,176) Si la activación excesiva de los monocitos/macrófagos en los pacientes con psoriasis contribuye a modificar la respuesta inmune aún es especulativo.

Neutrófilos: Los estudios in vitro realizados para determinar las funciones de los neutrófilos en la psoriasis, revelaron lo siguiente: Existe un aumento de la quimiotaxis que puede estar relacionada directamente con la actividad de la enfermedad. (180,224,313) También existen numerosos traba

jos en los que se encontró que la quimiotaxis no se altera en los pacientes con psoriasis. (38,98,175)- Las investigaciones sobre la fagocitosis la han reportado tanto normal como aumentada. (38,175,312) - En los pacientes con psoriasis pustulosa generalizada se ha encontrado una actividad bactericida disminuida al igual que en la pustulosis palmo-plantar.- (193,215) Fraki y colaboradores demostraron una actividad normal de la proteasa en los neutrófilos de pacientes con psoriasis. (97) También encontraron un aumento de los neutrófilos en sangre periférica-hallazgo que concuerda con el realizado por Bergstr^uesser y colaboradores. (21,282)

Resumiendo: Existen suficientes datos que sugieren que los neutrófilos son importantes en la etiopatogénesis de la psoriasis. Aun así no se puede decir que el neutrófilo sea la célula aberrante-iniciadora de la lesión de psoriasis.

Factores Sanguíneos No Celulares: Las alteraciones de los componentes sanguíneos no celulares en los pacientes con psoriasis son los siguientes:

1. Aumento de la proteína C-reactiva, de la alfa-2-macroglobulina y de los niveles de alfa-globulina, esto puede contribuir a la extensión de la enfermedad. (137,277,281) Se ha visto que lo anterior no es muy importante debido a que su presencia es variable y por la falta de hechos que los diferencien de otras enfermedades inflamatorias.

2. Varios investigadores han reportado alteraciones en las cifras de inmunoglobulinas circulantes, como aumento en los niveles de Ig A. (165,169)

Se ha reportado que estas cifras regresan a la normalidad con el tratamiento, (307) esta en discusión si esto sea debido a un linfocito T supresor defectuoso. (55)

3. Se han visto varios tipos de anti-Ig en los pacientes con psoriasis, aparentemente del tipo IgA e IgG en el suero, (94,111) en la piel, (168) y en los linfocitos. (261) Las posibles razones para la presencia de estos complejos inmunes en los pacientes con psoriasis son:

a) Regulación defectuosa de la síntesis de anticuerpos, resultante de la expresión de la clona prohibida del anticuerpo anti-IgG.

b) que sean parte del proceso para regular la síntesis de anticuerpos específicos, siendo estos complejos el idiotipo regulador del complejo anti-idiotipo para reducir la formación de anticuerpos.

c) Probablemente los autoanticuerpos sirven como factores específicos para inactivar otros factores que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Probablemente los factores reguladores, más que ser degradados por factores autolíticos, son inactivados por anticuerpos específicos. La captación probablemente inactiva a haga a estos factores más vulnerables para ser destruidos por el sistema reticuloendotelial. La captación de los anticuerpos anti-idiotipo específicos para el factor regulador y sus anticuerpos probablemente explique los niveles elevados de complejos inmunes, no solo en psoriasis sino también en varias neoplasias malignas. (120)

4. Se han observado complejos inmunes en psoriasis, cuya importancia es desconocida en la etio-

patogénesis de psoriasis. Hall y colaboradores han demostrado que la mayoría de estos complejos inmunes son del tipo IgA. (130) Existe la posibilidad de que los factores anti-IgG mencionados con anterioridad y estos complejos inmunes sean lo mismo y que las diferencias sean debidas al sistema con el que se realizó la prueba. (170)

5. Existe una inhibición en la formación de rosetas E, probablemente debida a una antiglobulina que se adhiere al receptor Fc de los linfocitos T. (113)

6. La disminución del factor quimiotáctico no parece ser secundaria a un exeso de sustancias-inhedoras de la quimiotaxis. (169)

7. Estimula la formación de intermediarios inestables de oxígeno, no se sabe si esto sea debido al aumento de factores del complemento (C3, C5 y C4) o que este relacionado con los niveles bajos de la oxidasa. (283)

8. Krueger y colaboradores realizaron electroforesis de proteínas en pacientes con psoriasis y en controles normales, encontrando dos anomalías: La primera, ausencia en el 87% de los pacientes con psoriasis de una proteína del grupo de proteínas no identificadas que migra adyacente a la cadena beta de las haptoglobulinas, encontrándose ausente en el 12% de sujetos normales. El segundo hallazgo fué una concentración importante de una proteína adyacente a la globulina GC presente en el 23% de los pacientes con psoriasis y ausente en los sujetos normales. También encontraron la presencia de la proteína B en el 67% de los pacientes con fenómeno de Koebner en contraste con el 7% de pacientes sin fenómeno de Koebner. (173)

9. Los niveles elevados de la EDC-1 glicoproteína en orina y plasma de los pacientes con psoriasis probablemente este relacionado a la interacción proteasa-antiproteasa, esto puede estar involucrado en la proliferación. Esto se basa en la hipótesis-realizada por Hubbard, quien indica que los compuestos de la proteasa alfa-2- macroglobulina son importantes en la regulación de la actividad celular. - (143) Otra anomalía en el plasma se relaciona a una incidencia elevada de niveles bajos de otra antiproteasa, la 1-antitripsina (fenotipo 2). (18)

Teorías sobre cual es el defecto primario: - Existen tres posibilidades con un grado de viabilidad variable que son o han sido candidatos para explicar el defecto primario, estas son:

A. Mediadores Intercelulares Moleculares: Entre estos se incluyen a:

I. Eje de los nucleótidos cíclicos; Voorhees y colaboradores estudiaron los niveles del AMP cíclico en la piel. (3,310) La hipótesis original basada en las observaciones de que la epidermis de piel afectada con psoriasis tenía depósitos abundantes de glicógeno; la epinefrina inhibía la división celular en epidermis; y que el segundo mensajero mediador de la epinefrina (AMP cíclico) inducía la ruptura de los depósitos de glicógeno, Los datos que apoyaban esto era que los agentes que elevaban el AMP cíclico daban un aumento en la diferenciación de los fibroblastos cultivados. Aunque los resultados fueron variables, estos autores encontra -

ron niveles bajos de AMP cíclico en la epidermis - afectada con psoriasis. Continúan las discusiones - acerca de que si los niveles de AMP cíclico están ó no disminuídos en la piel afectada. (134,334) El - hecho de que algunos pacientes tienen niveles elevados de AMP cíclico y otros tienen niveles normales - puede reflejar la naturaleza multifactorial de la - enfermedad o simplemente reflejar las diferencias - de los métodos de evaluación. (208) Existen numeros estudios acerca de las funciones del AMP cíclico y del GMP cíclico obteniéndose resultados variables lo cual se puede explicar de la siguiente manera:

1. La entidad es multifactorial y solamente - algunos pacientes tienen alteración del eje de los - nucleótidos cíclicos que resulta en la expresión de la enfermedad.

2. Así como la actividad de la enfermedad varía también varían las aberraciones; es por eso que algunos pacientes aparentemente son normales y - otros anormales.

3. Las diferencias en técnicas pudo haber - llevado a resultados tan variados. Debido a la importancia de este sistema mensajero secundario en - muchas funciones biológicas, es probable que la actividad de la enfermedad pueda ser expresada debido a las aberraciones en esta vía. Aunque la psoria - sis es una enfermedad localizada a ciertos sitios, - toda la piel es susceptible a desarrollar la enfermedad. Actualmente existen datos de que las fluctuaciones de un sitio a otro de la piel son debidas al curso de la enfermedad. Por estas razones, es muy - difícil considerar que la psoriasis es totalmente - secundaria a un defecto en el sistema mensajero secondario. (170)

II. Poliaminas: Estas son necesarias para la proliferación celular (205) Russell y colaboradores han demostrado niveles elevados de poliaminas en la piel afectada y no afectada de pacientes con psoriasis. Lo más importante de esto son los niveles elevados de la putracina y espermadina de las poliaminas en piel afectada. La enzima ornitidin descarboxilasa es esencial en la biosíntesis de las poliaminas, esta también se ha encontrado elevada en piel afectada. Debido al hecho de que la actividad de la enzima ornitidin descarboxilasa y la síntesis de poliaminas esta asociada a todo tipo de proliferación celular, es difícil apreciar que un defecto en este sistema dé un mecanismo primario en la etiopatogénesis de psoriasis. Es posible que un sistema mensajero defectuoso preceda la vía de las poliaminas que utilizará por lo tanto las vías de las poliaminas como vía final común en la expresión de la enfermedad. (209)

III. Biosíntesis del ácido araquínico, prostaglandinas y leucotrienos: El ácido araquínico es un ácido graso no saturado; precursor de las prostaglandinas, del ácido 12-hidroxi-5,8,10,14-eicosatetraenoico (HETE), tromboxanos y leucotrienos, siendo estos sus metabolitos finales. Se han encontrado elevados en los pacientes con psoriasis tanto en piel afectada como no afectada. Hammarström y colaboradores encontraron niveles elevados de prostaglandinas E_2 y F_2 predominando la F_2 . (132) El ácido araquínico al ser liberado se transforma en prostaglandinas, HETE y leucotrienos en la epidermis. Las prostaglandinas promueven la proliferación celular, tanto los leucotrienos como el HETE -

pueden atraer polimorfonucleares a la epidermis. - Al estar presentes en la epidermis los polimorfonucleares también pueden liberar leucotrienos y así contribuyen a la patología molecular. (123) Los niveles elevados de leucotrienos y HETE en las placas de psoriasis son debidos a un inhibidor endógeno de las ciclo-oxigenasas por lo tanto resulta en una inhibición de las prostaglandinas convirtiéndose el ácido araquínico hacia las vías de la 5 y 12 lipoxigenasa resultando en niveles elevados de leucotrienos y HETE respectivamente. Como ya se mencionó anteriormente la ciclo-oxigenasa es inhibida endógenamente pero también se ha demostrado la inhibición de esta vía por medio de la Indometacina. (132) Se realizaron dos estudios en los que se demuestra que la Indometacina empeora la psoriasis, esto apoya la hipótesis de que los leucotrienos y el HETE son mediadores importantes en las lesiones de psoriasis. (311)

B. Inducción y mantenimiento de las lesiones de psoriasis a través de los antígenos y anticuerpos del estrato córneo: En 1972 Krogh y Tønder demostraron la presencia de IgG e IgM en la epidermis afectada con psoriasis. (168) Beutner y Jablonska y sus colaboradores han pensado que este es el mecanismo patogénico de la psoriasis. (23,148,149) La clave para este mecanismo es que la mayoría de los sujetos tienen auto-anticuerpos contra el estrato córneo. Las razones para esto no son claras pero Beutner piensa que puede estar relacionado con el proceso de cicatrización normal. (23) Muchos autores no están de acuerdo con esta teoría,

C. Antiproteasas y proteasas: Las proteasas - (activadoras del plasminógeno, catepsina I, catepsina D, etc...) y sus inactivadores las antiproteasas (alfa₁ antitripsina, alfa₂ macroglobulina y otros) - son importantes en la proliferación y diferenciación celular. (52,143) En las escamas de pacientes con psoriasis se ha demostrado la presencia de la actividad de las proteasas y del activador del plasminógeno. (97,99) Lazarus y colaboradores han extraído de las placas de psoriasis una proteína sérica que activa el complemento, posiblemente mediante su influencia sobre los neutrófilos. (186) El componente celular de la piel responsable del sistema-proteasa-antiproteasa puede ser el monocito que se ha diferenciado en macrófago, célula de Langerhans - (los macrófagos activados pueden secretar activadores del plasminógeno así como inhibidores específicos de activadores del plasminógeno) (48,49). Esto da lugar a una hipótesis que sugiere que los pacientes con psoriasis no tienen o es defectuoso el inhibidor específico, que permite u ocasiona la proliferación continua de las células epidérmicas y la presencia de las lesiones de psoriasis. (170)

Factores desencadenantes de la psoriasis: So-
lamente existen dos mecanismos aceptados que pueden desencadenar la enfermedad:

1. Infección estreptocócica previa en algunos pacientes. (127,320)

2. También se ha considerado el papel del stress como inductor de la psoriasis. (15,284,285)

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Las placas de psoriasis son facilmente reconocidas en sus formas típicas, ellas estan constituidas por dos tipos de lesiones superpuestas: escama y manchas eritematosas. La escama es neta, de color blanco nacarado, opaco, muy frecuentemente de aspecto micáceo, de contornos redondeados y precisos. En ocasiones recubre toda la placa y en otras solo ocupa el centro, su superficie es irregular y tiene un relieve bastante importante que a la palpación dá una falsa impresión de infiltrado papuloso. Las escamas estan formadas por láminas secas de dimensiones y espesor variado que se desprenden espontaneamente. En ocasiones la escama es imperceptible y solo se hace patente por la fricción o raspado. La mancha eritematosa subyacente sobrepasa la capa de escama ó se ve a través de ella, la cual es lisa seca, bien limitada y desaparece a la vitropresión. Alrededor de la mancha eritematosa existe en ocasiones un halo blanco. (68) Al raspar con la cureta de Brocq las capas superficiales forman un polvo blanco mientras que las capas profundas más adheridas tienen un aspecto micáceo, esto es lo que constituye el signo de la mancha de Bougie. En la capa profunda hay una última película que se desprende en bloque o se deshíacha, al desprenderse esta aparece el rocío sangrante o signo de Auspitz. La superficie desnuda es lisa, brillante y húmeda debido a un exudado seroso escaso. El signo de Auspitz es característico de psoriasis, las otras dermatosis eritemato-escamosas después del raspado presentan una serosidad incolora o un sangrado en capa. (68)

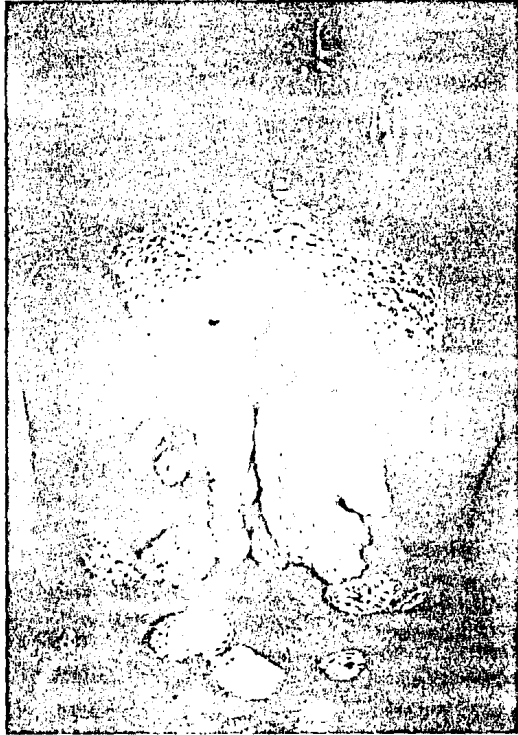


FOTO # 1: PSORIASIS EN PLACAS

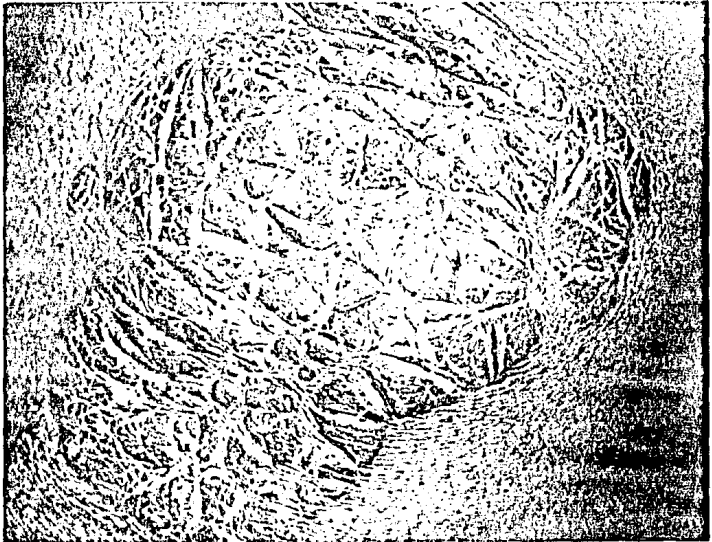


FOTO # 2: ERITEMA Y ESCAMA FORMANDO
PLACAS EN RODILLA

El aspecto de las lesiones es variado, ya sea debido al tiempo de evolución, su extensión o su localización. En los brotes agudos iniciales las lesiones son pequeñas, lenticulares ó puntiformes, numerosas con escama seca y firme aunque puede faltar. La psoriasis en gotas en ocasiones es difícil de diagnosticar, por lo general respeta cara, piel cabelluda y región perioral, distinguiendola de la sífilides papulo-escamosas. (68)

Más frecuentemente la psoriasis presenta placas numerosas de milímetros hasta varios centímetros de diámetro que recubren una gran superficie cutánea. Los límites de estas placas son precisos, pueden tener forma anular o circinada ya sea inicialmente o secundariamente a la desaparición central. En ocasiones en las lesiones se limitan a formar bandas estrechas en anillos regulares o en festones ocupando grandes superficies de piel. La forma tipo eritema anular centrífugo es muy especial y por lo general se trata de una psoriasis pustulosa. (66) En algunos casos la psoriasis puede ocupar casi toda la piel dando una psoriasis universal de aspecto eritrodérmico. (68)

La topografía dá los datos precisos para el diagnóstico, la psoriasis tiene localizaciones electivas que se deben de buscar. Puede permanecer localizada en una de esas regiones durante muchos años y también durante toda su evolución o persistir durante las fases de remisión incompleta entre los brotes. La localización electiva frecuentemente simétrica es: codos, rodillas, región sacra y piel cabelluda, la cara extensora de miembros, pal-

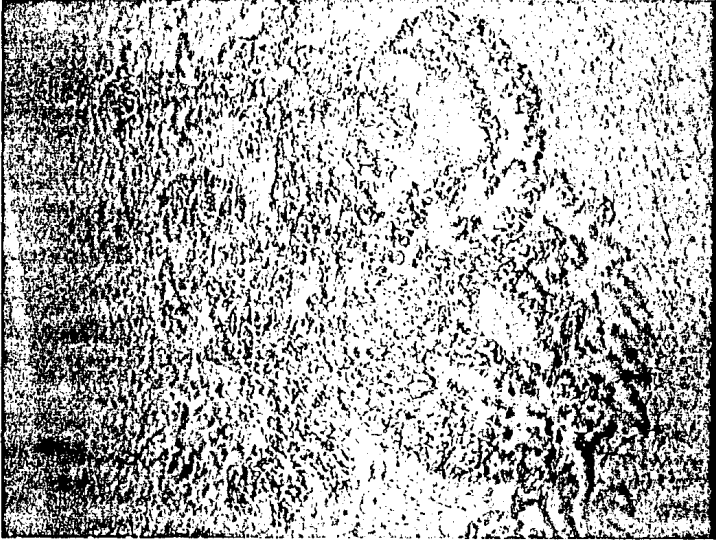


FOTO # 3: FENOMENO DE KOEBNER
EN UN TATUAJE

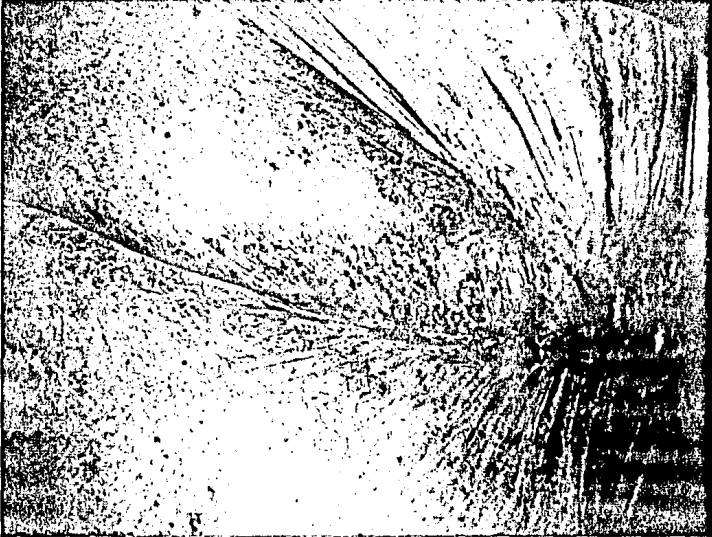


FOTO # 4: FENOMENO DE KOEBNER EN
CICATRIZ POST-QUIRURGICA

mas y plantas, ombligo, genitales masculinos (glande) son frecuentemente afectados. En algunos casos afecta a pliegues y superficies de flexión de extremidades dando lo que se conoce como psoriasis invertida. Algunas psoriasis tienen disposición zoniforme en banda o lineal. (13)

Las zonas expuestas a traumatismos o irritación son puntos llamados "para la psoriasis": como presiones repetidas del cinturón, correas, etc..., raspones, escarificación, tatuajes, vacunas, cicatrices recientes o antiguas, confirmando el fenómeno de Köebner. (82)

Algunas localizaciones tienen aspecto particular:

1. La psoriasis de piel cabelluda en ocasiones es de diagnóstico difícil, sobre todo si esta aislada. Se observa también en su forma típica de placas bien circunscritas escamo-laminares o micáceas de borde eritematoso bien limitado, pero en ocasiones solamente hay puntos aislados de escama constituida por finas capas no muy características o a la inversa por un casquete pitiriasiforme. Frecuentemente simula una dermatitis seborréica, debido a la apariencia grasosa de la escama y su borde circinado eritematoso, en los sitios de implantación del pelo. En ocasiones es muy difícil hacer el diagnóstico diferencial con esta, sin embargo puede ayudar un poco el hecho de que el pelo atraviesa la escama y no esta adherido a su base, de tal forma que al traccionar el pelo no se eleva la escama. También se ha observado psoriasis con aspecto de una falsa tiña amiantácea. En la psoria -

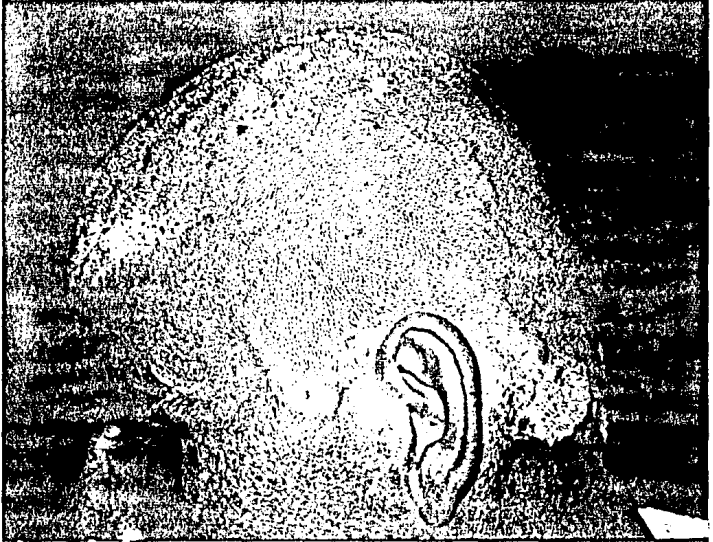


FOTO # 5: PSORIASIS EN PIEL
CABELLUDA

sis de piel cabelluda hay prurito y sangrado fácil. En ocasiones varios meses o años después aparecen en piel cabelluda o en otros sitios lesiones clásicas de psoriasis. En los casos que haya duda se deben de buscar lesiones actuales o anteriores de psoriasis en otros sitios, así como investigar antecedentes de psoriasis familiar. (82)

2. La psoriasis de la cara es relativamente rara y sobretodo aparece habitualmente en el curso de una psoriasis después de largo tiempo de evolución, cuando esta aislada es difícil de identificar ya que practicamente nunca tiene el aspecto típico. Está constituida por manchas eritematosas pálidas, mal limitadas, cubiertas por escamas finas, secas o grasosas. Se presenta sobre todo en áreas seborréicas dando en ocasiones un aspecto lúpico. A veces forma placas grandes, exfoliativas, poco estéticas y rebeldes, observandose sobre todo en casos muy disseminados, pudiendo ser parte de una eritrodermia psoriásica. (291)

3. La psoriasis palmo-plantar por lo general es bilateral y simétrica, presentandose en forma aislada, dificultando su diagnóstico. No tiene aspecto característico pero la ausencia de prurito y las alteraciones ungueales son bastante significativas. En esta forma la más típica es la constituida por placas escamo-queratósicas, más o menos exfoliativas, netamente circunscritas. El signo más característico es la presencia de eritema que sobrepasa la zona escamosa dando a la placa contorno preciso-

circular o policíclico, de aspecto sífiloide pero - la lesión no esta infiltrada. La afección frecuente de dedos y dorso de manos en donde la psoriasis conserva sus caracteres habituales facilita el diagnóstico. En algunos casos la psoriasis palmo-plantar esta representada por elevaciones duras y córneas, aisladas, blanco grisáceas en ocasiones rodeadas de un halo eritematoso pálido. En estos cuernos psoriásicos puede haber exfoliación central formando una cúpula deprimida. Estas formaciones corneas son en ocasiones tan importantes que pueden ocasionar una queratodermia de espesor variado, cubriendo la totalidad o gran parte de palmas, plantas, dedos y ortijos. En esta forma difusa frecuentemente fisurada no ayuda para el diagnóstico la bilateralidad de las lesiones, la ausencia de infiltración y sobre todo la banda eritematosa netamente delimitada alrededor de las placas queratósicas en la periferia de las eminencias tenar e hipotenar y en los pies sobre sus bordes laterales y talones. Pero estas mismas características se observan en las queratodermias hereditarias. Esta psoriasis palmo-plantar y particularmente la de plantas representa frecuentemente una psoriasis pustulosa. (12,13)

4. Psoriasis ungueal es una de las manifestaciones más frecuentes de esta dermatosis, observada de una forma casi constante en la psoriasis artropática y eritrodermica. Constituye un criterio importante para identificar la psoriasis discreta ó atípica. En ocasiones constituye el signo inicial de la enfermedad, en ausencia de lesiones cutáneas la sola asociación de alteraciones ungueales y artropa



FOTO # 6: PSORIASIS UNGUEAL

tía de un dedo u ortejo de hacernos pensar en el diagnóstico de psoriasis. La afección ungueal puede ser muy variada: erosión puntiforme, borde libre friable, hiperqueratosis y acumulación de un producto blanco-amarillento, subungueal, en su porción distal la cual sufre onicolisis. Es más raro que se observen leuconiquias lenticulares en el centro de la lámina ungueal. En las formas severas de psoriasis (eritrodermica o artropatía importante) la uña puede estar parcialmente ulcerada en su base (onicomalacia) o estar totalmente opaca, deforme o destruída y reemplazada por una capa escamo-queratósica. El proceso psoriásico puede provocar a sí mismo una exfoliación paraqueratósica de la lámina ungueal. Ninguna de estas alteraciones son específicas, cada una de ellas pueden ser debidas a otras dermatosis (eczema, dermatitis por contacto, liquen plano o alguna micosis). En las onicopatías psoriásicas aisladas, frecuentemente se hace el diagnóstico de onicomycosis. La uña psoriásica puede tener una sobreinfección por cándida y/o bacilos piógenos. Frecuentemente las lesiones representativas de psoriasis estan sobre el contrno o la base de la uña, que en ocasiones es el responsable de las alteraciones en la consistencia de las uñas. (337)

5. La psoriasis de los pliegues o psoriasis invertida puede ser de diagnóstico difícil ya que esta no se localiza en la topografía característica. Se encuentra por lo general en los pliegues: interglúteo, inguinal, submamario y axilar. Su aspecto es muy diferente al de una placa psoriásica, constituída por una mancha eritematosa, lisa, brillante, simulando una dermatitis microbiana, micócica o

alérgica. Sus dos características principales son: la limitación neta de la placa y su carácter crónico y recidivante. En ocasiones tiene un borde escamoso, pero la escama es rara vez psoriasiforme y no ayuda a su diagnóstico. La superficie puede estar cubierta de una capa leucodérmica sobre todo en el fondo del pliegue interglúteo. En algunos casos hay escama grasosa amarillenta enmascarando el eritema subyacente. La maceración, una sobreinfección bacteriana o candidósica y su tendencia a la eczematización provoca la aparición de erosiones y secreción blanquecina. (68,82)

Los pequeños pliegues son también el asiento de lesiones psoriásicas húmedas o secas en ombligo y conducto auditivo externo. Las lesiones interdigitales de pies son eritematosas o de color amarillo seroso o hiperqueratósico blanco, frecuentemente se confunden con una micosis ya que al examen directo revela cándida albicans como sobreinfección.-(13)

6. La psoriasis de glande y de prepucio esta constituida por una o más placas bien limitadas, eritematosas pálidas, habitualmente no escamosas, brillantes, no infiltradas y persistentes. Su carácter crónico puede recordar a la enfermedad de Bowen en especial los casos que tienen una sola lesión. -(68)

7. La psoriasis bucolingual ha sido muy controvertida, se describe sobretodo en la literatura-

alemana. Tiene el aspecto de placas eritematosas o blanquecinas o liquenoides, bien limitadas, redondeadas, fácilmente exfoliativas; la evolución es paralela a la de una psoriasis cutánea, el aspecto histológico ha sido muy discutido para poderse considerar una psoriasis. Estas lesiones acompañan sobre todo a la psoriasis pustulosa generalizada. (162) - No obstante, la gran diversidad de aspectos clínicos llaman la atención dos de ellos: la glositis exfoliativa marginada o lengua geográfica y la lengua pligada fisurada o lengua escrotal. (259) Dawson estima que estas alteraciones tienen un carácter genético, pero que representan por lo menos en el paciente con psoriasis el estigma de una tendencia a hacer una psoriasis pustulosa generalizada. (65)

8. Las lesiones laríngeas, conjuntivales y corneales con afección electiva del limbo esclero - corneal han sido señaladas. Las lesiones oculares que incluyen blefaritis, conjuntivitis o queratitis se comportan sincronicamente con las lesiones cutáneas. También se han encontrado xerosis, sinblefaron y triquiasis. Se han descrito cataratas pero son extremadamente raras y probablemente coincidentales. (51,286)

Hay tres tipos de psoriasis que ameritan mención particular: la psoriasis pustulosa, psoriasis de tipo eritema anular centrífugo y la psoriasis de la infancia.

I. Psoriasis pustulosa: Esta psoriasis es la

traducción de una evolución mayor de microabscesos intracorneales de Munro-Sabouraud que confuyen formando la pústula espongiforme de Kogoj, denominada pústula multilocular por Lapière. (181) Estas pústulas no son específicas ya que se pueden encontrar en la acrodermatitis pustulosa y en el impétigo herpetiforme. (43) En 1970 Rupec demostró al microscopio electrónico que los tabiques y las mallas de los lóculos están formadas por las células malpighianas degeneradas, encontrándose los polimorfonucleares entre las mallas de esta red. Por lo tanto los polimorfonucleares se pueden fusionar con los queratinocitos degenerados y estos pueden contener en ocasiones en su interior los gránulos de neutrófilos (267)

1. La forma localizada palmo-plantar por lo general se encuentra aislada sin ningún otro signo de psoriasis en el resto de la piel. Esto explica la dificultad diagnóstica y la discusión para aquellos que han dado lugar a los criterios que la diferencian de la acrodermatitis supurativa continua de Hallopeau. Este problema es mucho más complejo, ya que existen formas diseminadas de la acrodermatitis y la lesión histológica es semejante a la psoriasis en ausencia de lesiones clínicas de psoriasis se dificulta aún más su diferenciación. (41)

Esta psoriasis pustulosa de las extremidades también puede simular una dishidrosis impetiginizada o una micosis plantar. El examen directo negativo y el examen histológico mostrando pústulas espongiformes orientan al diagnóstico. Por otro lado se

señala que en las pústulas acromélicas del síndrome de Fussinger Leroy Reiter se puede encontrar pústulas espongiiformes. (8) La tendencia actual de incluir la mayoría de estas pústulas recidivantes palmares y plantares, bien delimitadas y crónicas dentro de la psoriasis pustulosa, no se puede llevar a cabo más que por la existencia anterior, presente o ulterior de una manifestación indiscutible de psoriasis. (67)

2. La forma generalizada de Von Zumbush al contrario de la psoriasis pustulosa palmoplantar, aparece en el curso de una psoriasis conocida más o menos antigua, frecuentemente artropática. (141) Este episodio aparece bruscamente y su carácter altamente febril, debe ser asociado fácilmente a psoriasis, el enfermo por lo general ha presentado con anterioridad brotes pustulosos idénticos. Muy rara vez esta forma de psoriasis de aspecto inquietante pero excepcionalmente grave, es la manifestación inicial de la dermatosis. El diagnóstico diferencial se debe hacer con el impétigo herpetiforme, la enfermedad de Fussinger-Leroy-Reiter y la acrodermatitis supurativa del tipo generalizado. La evolución clínica es muy característica, seguida casi siempre de un regreso al estado psoriásico anterior o por la aparición de lesiones típicas de psoriasis, permitiendonos reconocer fácilmente esta psoriasis pustulosa generalizada. Puede coincidir frecuentemente con lengua geográfica o escrotal así como con lesiones en genitales eritemato erosivas. (65)

3. La forma benigna recidivante generalizada

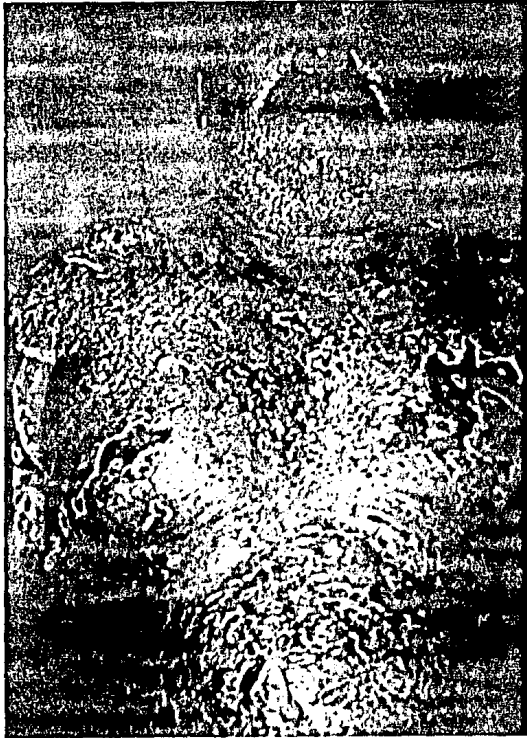


FOTO # 7: PSORIASIS PUSTULOSA
GENERALIZADA DE VON
ZUMBUSCH

es una forma subaguda, habitualmente afebril que difiere del tipo Von Zunbuch por el hecho de que las pústulas están frecuentemente localizadas en la superficie ó la perifería de las placas de psoriasis, las pústulas pueden tener forma policíclica. (68) - El papel de los medicamentos tópicos aplicados para la psoriasis pueden ser desencadenantes de una sobreinfección. H. Baker y T. Ryan clasifican la psoriasis pustulosa en cuatro tipos: La forma aguda generalizada de Von Zunbusch, la forma localizada palmo-plantar, la forma anular y la forma eczematosa a la que estos autores dan como signo particular un halo eritematoso peripustuloso y la ausencia de recidivas. (8)

II. Psoriasis del tipo Eritema Anular Centrifugo: Este tipo particular de psoriasis, individualizada por S. Lapière en 1959 es descrito como una variedad atípica de psoriasis pustulosa, aunque sus formas pustulosas no siempre se confirman. Puede presentarse a partir de una psoriasis vulgar o de una psoriasis pustulosa generalizada. Es por lo tanto diseminada o localizada afectando en particular la región glútea, su apariencia no es de una psoriasis vulgar ni pustulosa, semeja una toxicodermia, que puede estar asociada ocasionalmente con psoriasis, un eritema anular centrífugo, una dermatitis herpetiforme de Duhrinb o una pustulosis de Sneddon-Wilkinson. En aquellos casos que la histopatología muestre una pústula esponjiforme se puede realizar el diagnóstico, pero la imagen histológica en ocasiones no es específica. (66)

II. Psoriasis de la Infancia: La psoriasis en el niño no es rara, puede presentar todas las formas del adulto con algunas características particulares. La psoriasis en gotas es muy frecuente en el niño en particular después de una infección rino faríngea. (314) La psoriasis espínulosa es una forma rara señalada por F. Pascher y W. Wood en 1956 y por Michelson en 1958. Puissant en 1970 encontró dos casos, en cien niños psoriásicos, con lesiones foliculares puntiformes queratósicas semejantes a: una pitiriasis rubra pilaris, eczematides foliculares y liquen espínuloso. Estas placas afectan electivamente los codos y rodillas acompañándose de lesiones eritemato-escamosas de piel cabelluda y uñas punteadas. Esta forma tiene el problema de afinidad estrecha entre la pitiriasis rubra pilaris y la psoriasis. (255)

1. Psoriasis en el area del pañal se ha descrito como una variedad de psoriasis localizada a el area cubierta por el pañal, la cual representa una forma de inicio de la enfermedad. Pero los numerosos casos reportados de esta entidad semejan una dermatitis psoriasiforme más que una psoriasis verdadera. (315)

Sourreil, Baylot así como Bouliac han insistido en la posibilidad de una psoriasis posterior a una eritrodermia descamativa de Leiner-Moussou. Es difícil saber si la dermatosis seborreica es la primera manifestación de psoriasis o si las dos dermatosis se suceden por simple coincidencia. (25,27, -292)

2. La psoriasis eritrodérmica congénita es excepcional, presenta una imagen histológica característica. Esta parece diferenciarse de la psoriasis pustulosa generalizada del niño, pero en la observación realizada por Henrichsen y Zachariae la eritrodermia psoriásica congénita seca y exfoliativa ha evolucionado posteriormente a una psoriasis pustulosa diseminada. (141)

3. La psoriasis pustulosa del infante es rara dando el aspecto falso de erupciones generalizadas y febriles con lesiones pustulosas que se podrían etiquetar como: impétigo, impétigo herpetiforme o pustulosis recidivante indeterminada. El diagnóstico frecuentemente es retrospectivo, al aparecer una psoriasis vulgar ó pustulosa característica. La dermatosis en ocasiones se presenta al nacimiento, siendo más frecuentemente su inicio los primeros meses de vida o en la primera o segunda infancia. (24) Las lesiones se inician bruscamente, acompañadas de fiebre elevada, constituidas por eritema difuso que en 24 horas se cubre por vesículo-pústulas, no foliculares, en ocasiones confluentes. El aspecto es semejante a una psoriasis pustulosa del adulto tipo Von Zumbusch, después de la desaparición rápida de las pústulas aparece una descamación laminar fugaz. La dermatosis afecta selectivamente axilas, cuello y pliegues inguinales, frecuentemente las lesiones se presentan en un solo brote, pero la mayor parte de los casos se presentan por intervalos más o menos separados. Habitualmente en toda la niñez estos episodios no son seguidos por lesiones típicas de psoriasis, lo cual dificulta el

diagnóstico preciso siendo necesario realizar un estudio histológico el cual revelará las pústulas espongiformes multiloculares. La psoriasis típica por lo general aparece hasta la edad adulta. Los brotes de psoriasis pustulosa pueden ser desencadenados por medicamentos, esfuerzo físico y exceso de sudoración. La psoriasis pustulosa del niño a pesar de su aspecto inquietante es de pronóstico benigno, al contrario de ciertas formas de psoriasis infantil con localización articular. Los brotes tienen tendencia a espaciarse con la edad y a desaparecer, esto se tiene que tomar con mucha reserva ya que en algun momento de la vida puede hacerse presente una psoriasis vulgar de evolución crónica. (24,25,27,158)

La psoriasis Universal: Puede proceder de brotes reiterativos o en el transcurso de una psoriasis recidivante. Es favorecida en gran parte por la toma de corticoesteroides y al suspenderlos provoca la generalización de las lesiones. Excepcionalmente se puede observar desde el inicio como psoriasis universal, el aspecto es de una eritrodermia exfoliativa seca, casi toda la totalidad del tegumento esta eritematosa, cubierta de escama seca laminar, foliácea y poco adherente, se elimina como láminas grandes o por finas escamas polvorosas, la piel da la apariencia de estar atrófica y plegada, los anexos estan afectados. (291)

Esta forma eritrodérmica tiene características particulares que revela frecuentemente su naturaleza psoriásica: Placas eritematosas con límites

netos y de contornos frecuentemente orbiculares rodeando la zona de piel restante sana; el prurito es moderado o ausente; hay alteraciones ungueales de tipo psoriásico; buen estado general; buena respuesta a los medicamentos antipsoriásicos tópicos; tiene evolución benigna desde el punto de vista de sobrevida; remite en semanas o meses; los signos del raspado metódico pueden estar presentes en ciertas áreas y la estructura histológica es frecuentemente de una psoriasis. Sin embargo estos caracteres distintivos no son siempre netos, y también pueden encontrarse en la eritrodermia psoriásica secundaria lo cual hace difícil la distinción entre estos dos tipos de eritrodermias en el psoriásico. Hay formas de psoriasis universal afectando la totalidad de la piel, acompañandose de signos generales, resistente al tratamiento y en el cual no se pueden encontrar datos clínicos ni histopatológicos de una psoriasis. Además si no hay antecedentes de una psoriasis anterior también dificulta su distinción con una eritrodermia de otro origen (Hematodérmica). El diagnóstico se hará posterior a la aparición de lesiones típicas de psoriasis. Es importante hacer hincapié en el hecho de que las recidivas de psoriasis se producen al poco tiempo de la desaparición total o parcial de este episodio, afectando las áreas que respecto la eritrodermia. (68)

COMPLICACIONES:

Las complicaciones de la psoriasis son muy raras, fuera de la eritrodermia secundaria y la artropatía.

1. La eczematización puede ser desencadenada por medicamentos tópicos mal tolerados (alquitrán y sus derivados, crisarobina y cariolisina) provocando piel llorosa y costras que enmascaran la psoriasis subyacente. Esta complicación provoca o acentúa a el prurito. (68)

2. Proliferación epidérmica: Puede existir una proliferación epidérmica excesiva dando formas, verrugosas, vegetantes. Estos hechos excepcionales se atribuyen a un terreno especial, irritación local o a una influencia medicamentosa (arsenico). En casos rarísimos este brote es secundario a una neoplasia; por lo contrario las queratosis arsenicales dan lugar a epitelomas espinocelulares ó enfermedad de Bowen. (86)

Se ha encontrado en psoriasis queratoacantomas múltiples, el mecanismo puede ser parecido al de la producción de callosidades y acantomatosis en el eczema o probablemente esté relacionado con el tratamiento de alquitrán. También se han reportado epitelomas basocelulares pero pueden ser coincidentes, considerando el uso bastante frecuente del alquitrán de hulla en la psoriasis el epiteloma espinocelular es bastante raro, esto puede ser debido a las concentraciones bastante bajas en las que se

utiliza. (308) En más de cien casos de epitelomas reportados en la literatura el arsénico fué el responsable, especialmente en presencia de lesiones múltiples. No existen datos de que el uso de anti-metabolitos sistémicos provoquen carcinogénesis. (262) Aunque recientemente en un estudio de 44 pacientes con psoriasis tratados con mostaza nitrogenada diez desarrollaron cáncer cutáneo. Seis de 44 lo tenían en piel no expuesta en comparación de 2 de 106 pacientes que recibieron otro tratamiento. De 28 pacientes tratados con luz ultravioleta y alquitran de hulla 7% desarrollaron neoplasia. (105)-

3. El impetigo secundario se manifiesta por pústulas, foliculítis y forunculosis o por grandes áreas con secreción purulenta. Esto se cura fácilmente con un antiséptico local, eventualmente es necesaria la antibioticoterapia sistémica. Esta complicación es rara y ya no tiene la gravedad que pudo tener en otros tiempos (nefritis o bronconeumonias secundarias). La psoriasis impetiginizada se debe distinguir de la psoriasis pustulosa que no es una complicación sino una forma clínica particular. (146) El impétigo vulgar o el seco pueden preceder a la psoriasis siendo el punto de partida de esta, debido a un fenómeno de Köebner provocado por la infección. (68)

4. La candidosis secundaria no es rara en pliegues interdigitales de pies, crurogenital y submamario. Causada por candida albicans. (68)

5. La eritrodermia secundaria se sobrepone a la psoriasis como una enfermedad nueva. Los signos distintivos de esta variada complicación son: Afectación de toda la piel sin respetar ninguna área; ausencia de placas psoriásicas, observandose un eritema exfoliativo difuso ó la presencia de placas más claras como secuela de placas preexistentes; el prurito es muy intenso, hay fiebre de 39º - 40º C, con afectación del estado general; la imagen histológica no recuerda a la psoriasis. El pronóstico es reservado. La eritrodermia puede ser desencadenada por sustancias tóxicas como aceite de cade, creosota. (68)

Es difícil diferenciar la psoriasis universal de la eritrodermia secundaria. El termino eritrodermia psoriásica permite designar estos dos estados sin prejuzgar su naturaleza. Las dos entidades pueden ser provocadas por una misma causa como la corticoterapia sistémica. (280,291)

La insuficiencia renal debida a necrosis tubular aguda por la pérdida de albumina a través de la piel del paciente con eritrodermia psoriásica es muy rara. (264) El daño hepático evidente por alteraciones funcionales o ictericia detectado en la eritrodermia psoriásica o en la psoriasis pustulosa, probablemente sean debidos a una combinación de hipovolemia, drogas o una toxicidad de la psoriasis en sí. (272)

No se ha comprobado la relación que existe entre la ingesta de alcohol y la severidad de la psoriasis, pero en algunos pacientes la psoriasis -

empeora o es perpetuada debido a la ingesta de alcohol. (264) La hipocalcemia es rara y por lo general secundaria a hipoalbuminemia. (35)

6. La psoriasis artropática descrita por Beanier, tiene una individualidad aceptada por la mayoría de los autores. En 2/3 de los pacientes las manifestaciones articulares preceden o acompañan a las primeras lesiones cutáneas, en el resto aparecen después del inicio de las lesiones. Frecuentemente el primer brote articular coincide con un brote cutáneo particularmente intenso, como una eritrodermia. La frecuencia de la afección articular en el curso de una psoriasis varía de 1 a 32%, según el origen de la estadística sea dermatológica o reumatológica. (96)

La afección articular se divide en dos grandes formas clínicas:

A. La poliartritis psoriásica crónica progresiva afecta muy electivamente las articulaciones interfalángicas de manos y pies. Su asociación con onixis es en el 80% de los casos. (11) Las grandes articulaciones (codos, rodillas, muñecas, hombro y tobillos) son más raramente afectadas, de manera variada y asimétrica, el dolor es fuerte interfiriendo con los movimientos. Las articulaciones afectadas están tumefactas, dependiendo más del tejido periarticular que de la cápsula sinovial la cual está distendida por la serosidad (formas hidroartrosicas), estas manifestaciones no responden a los salicilatos. Los signos generales acompañan a los brotes articulares, pero la fiebre rara vez es-

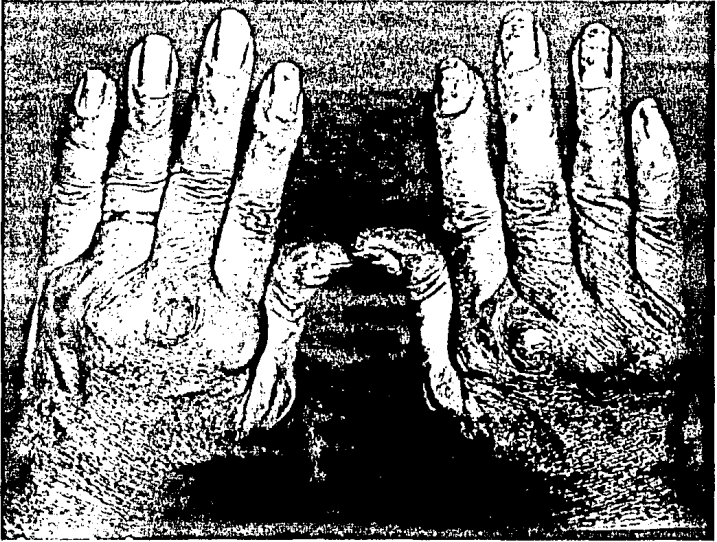


FOTO # 8: ARTROPATHIA PSORIASICA

elevada y prolongada. Después de este inicio bastante brusco, el edema y el dolor dan lugar a una rigidez que poco a poco desaparece en el transcurso de las semanas, pero las recidivas se presentan a intervalos más o menos próximos, frecuentemente en correlación con la progresión de las lesiones cutáneas, en ocasiones alternando con estas. A medida que la psoriasis artropática perdura, los brotes tienden a hacerse más anquilosante, dejando rigidez y frecuentemente deformación permanente. Radiológicamente se observa como en la poliartritis reumatoide, un proceso destructivo óseo-articular, con formación de erosiones marginales de falanges, aparición de pequeñas lagunas óseas e imágenes de destrucción en la cúpula de la superficie articular, determinando un alargamiento de la interlínea. En algunos casos afortunadamente raros la osteolisis progresa haciéndose muy extensa o total, con deformación de los dedos. Paralelo a la destrucción hay un proceso de reparación que forma una periostitis osificante, con producción de osteofitos y esto puede dar lugar a adherencias óseas. (121) Biológicamente la poliartritis psoriásica no es específica, hay aumento de la VSG e hiperuricemia, pero el factor reumatoide está ausente en la mayoría de los casos. La artritis psoriásica frecuentemente es difícil de diferenciar de una poliartritis reumatoide sero negativa, aunque los signos cutáneos o ungueales estén presentes, lo cual es lo habitual, se puede discutir una asociación de las dos entidades. La poliartritis psoriásica se ve menos difusa y severa clínica y radiológicamente que la poliartritis reumatoide. Esta evolución por brotes y no en forma progresiva, dando lugar más rara vez a deforma-

ciones importantes y desarticulación. A parte de - la polliartritis se observa rara vez oligo o mono ar - tritis subaguda, hidroartrósica recidivante o cróni - ca. Reumatismo fibroso con periartritis fibrosa o - de forma artrálgica simple que puede ser tan solo - una forma de inicio de la polliartritis. (121)

B. El reumatismo axial se asocia comunmente con: afección raquídea, sacroileitis y coxitis. La localización raquídea se manifiesta muy frecuente - mente como algia cervical mediante el pellizcamiento de ligamentos interapofisarios cervicales, tam - bien puede haber lumbalgia y ciática por el mismo - mecanismo. El reumatismo axial simula la espondili - tis anquilosante común. El predominio de la sacro - ileitis debido a la afección raquídea sera a favor - de la psoriasis. La presencia de antígenos HLA-27 - en las dos entidades no ayuda a diferenciarlas, la - asociación de una polliartritis y de un reumatismo - axial no es rara, dando la forma más característica de psoriasis artropática. Se debe de pensar en ps - oriasis aún en ausencia de lesiones cutáneas, en pre - sencia de espondilitis pelvica y artritis interfa - lánlgica distal. Siempre debemos tener en cuenta que este cuadro no es específico el cual se parece mu - cho al síndrome articular de la enfermedad de Fies - senger-Leroy-Reiter. La sacroileitis es más frecuen - te en esta ultima enfermedad, aunque la afección in - terfalánlgica distal y del calcaneo se encuentra más frecuentemente en la psoriasis. En la enfermedad - de Fissinger-Leroy-Reiter existen antígenos HLA-B27 en el 80-96% de los casos, cursando con espondili - tis, sinembargo esto no constituye un signo diferen

cial, se debe estudiar en conjunto el cuadro clínico y biológico, pero la diferenciación de las dos enfermedades es en ocasiones difícil. (68)

7. La afección muscular, descrita por Bourdillon en 1888, consiste en mialgias aisladas y en ocasiones por una debilidad muscular con o sin atrofia muscular. En algunos casos la biopsia muscular reporta las alteraciones de una miositis y el electromiograma pone en evidencia los potenciales poli-fásicos cortos y desordenados. Las enzimas musculares séricas son normales. (185,229)

8. La enteropatía psoriásica descrita por Shustar en 1967, se presenta con un síndrome de mala absorción con atrófia de las vellosidades intestinales, aunque esto aún esta en discusión. (281)-

9. La hemoreticulopatía: reticulosis maligna, micosis fungoide y síndrome de Sézary en algunos casos excepcionales, suceden a la psoriasis o aparecen simultaneamente. (68)

EVOLUCION Y PRONOSTICO:

La psoriasis es una afección crónica que evoluciona por brotes, recidivante, comunmente presente durante toda la vida del enfermo. "Es imposible decir en cualquier caso en particular, cuanto tiempo va a durar la enfermedad, si va a haber recidivas o por cuanto tiempo el paciente va a permanecer sin lesiones" (Hebra). "Psoriasis en todos los tiempos y en todas las formas es muy difícil y frecuentemente intratable, pero rara vez pone en peligro la vida" (Wilson). La psoriasis gutata tiene mejor pronóstico, que la que tiene inicio más lento y difuso, presentando remisiones más largas después del tratamiento. (75) En el otro extremo las formas pustulosas y eritrodérmicas tienen mortalidad significativa y las formas artropáticas tienen una morbilidad considerable. El inicio temprano en la vida y la historia familiar de psoriasis empeoran el pronóstico. (53)

Los brotes en ocasiones pueden ser desencadenados por: stress y traumatismos. La psoriasis gutata puede ser desencadenada por estreptococo grupo A nefrítico como el no nefrítico. (46) El sol y climas cálidos pueden tener una influencia favorable. (31,53,86) El embarazo no ha tenido ningun efecto en la mitad de los pacientes, pero la mejoría es más frecuente que el empeoramiento. (31)

Se observaron remisiones completas de psoriasis desde un año hasta 54 años en el 39% de una serie de 5,355 pacientes, comunmente sin tratamiento. (90) Se reportan porcentajes más altos en una esta

dística realizada en Japón, pero también se han reportado porcentajes menores. (150)

La evolución de cada lesión es variada, la lesión inicial frecuentemente empieza como un punto minúsculo, de color rosa, poco escamoso. Las lesiones numerosas al instalarse se cubren de escama y al confluír forman placas grandes, las cuales tienen un crecimiento continuo durante meses o años; desaparecen espontáneamente o después de tratamiento, de la forma más caprichosa sin ningún orden preciso. Algunas placas pueden desaparecer mientras aparecen otras lesiones. (68)

La regresión progresiva de una placa de psoriasis se realiza de diversas formas. La placa se puede hacer más pálida en su totalidad, en ciertos casos el centro desaparece mientras que el borde periférico se conserva. Con frecuencia las placas se separan, aparecen áreas de piel normal en ciertos sitios, persistiendo pequeñas lesiones residuales. La psoriasis no deja cicatriz, pero las manchas acrómicas reemplazan en ocasiones los elementos desaparecidos, dejando una acromia post psoriásica, rara vez atrófica. En ocasiones persiste hiperpigmentación residual, eventualmente rodeadas de un halo hipocromico. Después de la desaparición de la placa de psoriasis al raspar la mancha residual con una cucharilla de Brocq, produce una zona blanquecina y descamación, que revela la persistencia de un proceso activo. Esto también puede observarse al aplicar una solución de eosina en el área postlesional y su periferia. (68) Esto explica las recidivas posteriores y obliga a continuar el trata

miento local. Frecuentemente las recidivas aparecen en una placa recientemente curada y los nuevos brotes en el borde de estas, dando a las lesiones una configuración anular, posteriormente ocupando toda la superficie anteriormente afectada. (68)

Los brotes pueden ser subintrales, esta psoriasis recidivante pierde frecuentemente algunas de sus características iniciales, sobretodo si ha sido pruriginosa o tratada por largo tiempo con sustancias tóxicas.

Durante su evolución la psoriasis no se acompaña de ningún signo funcional ó general. La fiebre solamente se observa en el curso de ciertas psoriasis eritrodérmicas o artropáticas. El prurito - contrariamente a las nociones clásicas no es raro, - sobretodo en los pacientes nerviosos o alcohólicos, predominando en piel cabelluda. (68)

Tratase con lo que se trate la psoriasis recidiva como regla general. Solamente 3 de 260 pacientes de una serie no tuvieron lesiones por 5 años o más y la mayor parte del resto la tuvieron por solo 6 meses. (53)

HISTOPATOLOGIA:

Los datos histopatológicos de la psoriasis -
consisten en:

1. Elongación regular de los procesos inter
papilares, con engrosamiento de su porción inferior
semejando mazos.
2. Elongación y edema papilar.
3. Adelgazamiento relativo de las porciones-
suprapapilares del estrato de malpighi con presen -
cia ocasional de una "pústula espongiforme" pequeña.
4. Ausencia de la granulosa.
5. Paraqueratosis.
6. Microabscesos de Munro-Sabouraud.

De estos datos lo más característico es la -
pústula espongiforme de Kogoj y en su ausencia rara
vez se puede hacer un diagnóstico histopatológico -
con certeza de psoriasis. (192) En la psoriasis -
las mitosis no se limitan a la capa basal como en -
la piel, sino que también las podemos observar en -
las dos hileras de células por encima de la capa -
basal. (306) En la dermis superior hay un infiltra
do inflamatorio moderado denso. El cual esta cons-
tituido por células mononucleares a excepción de -
las lesiones recientes, en las que hay neutrófilos-
en la porción superior de las papilas. (251) Las -
células epidérmicas por abajo de la capa córnea -
paraqueratósica pueden estar entremescladas con neu-
trófilos. (117) Constituyendo a la pústula espongi-
forme de Kogoj, pequeña la cual es característica -
de psoriasis y sus variantes, muestran agregados de
neutrófilos en los intersticios de una red espongi-
forme formada por células epidérmicas degeneradas y
adelgazadas. (267) En las lesiones iniciales la -

granulosa puede faltar pero a menudo se ven áreas - entremezcladas sin granulosa con otras con granulosa. (62) Comunmente hay hiperqueratosis paraqueratósica, pero en las áreas en donde hay capa granulosa esta es ortoqueratósica. (192) Los microabscesos de Munro-Sabouraud se encuentran en el área de paraqueratosis. Estos estan constituidos por acúmulos de neutrófilos picnóticos que han emigrado. En general los microabscesos de Munro se encuentran - con facilidad en las lesiones recientes, mientras - que en las antiguas son escasos o ausentes. (42)

El rocío sangrante que se produce por el rasgado suave sobre la piel, corresponde a las vértices de las papilas. Las cuales son debidos a los siguientes cambios histológicos:

1. Paraqueratosis.
2. Edema intercelular de los queratinocitos de la epidermis suprapapilar.
3. Dilatación de los capilares de la porción superior de las papilas. (192)

En la psoriasis eritrodérmica la histopatología en algunos casos muestra suficientes características de psoriasis, para poder hacer el diagnóstico. No obstante con frecuencia la apariencia histológica es indiscutible de la de una dermatitis crónica. (2)

En la psoriasis pustulosa los cambios histopatológicos son semejantes a los de una psoriasis a excepción que la pústula espongiforme de Kogoj es - una macropústula y representa la lesión histológica característica. (192)



FOTO # 9: HISTOPATOLOGIA DE PSORIASIS
H Y E, PANORAMICA: PROCESOS
INTERPAPILARES EN FORMA DE
MAZOS.



FOTO # 10: HISTOPATOLOGIA DE PSORIASIS
H Y E, 10X: INFILTRADO PMN

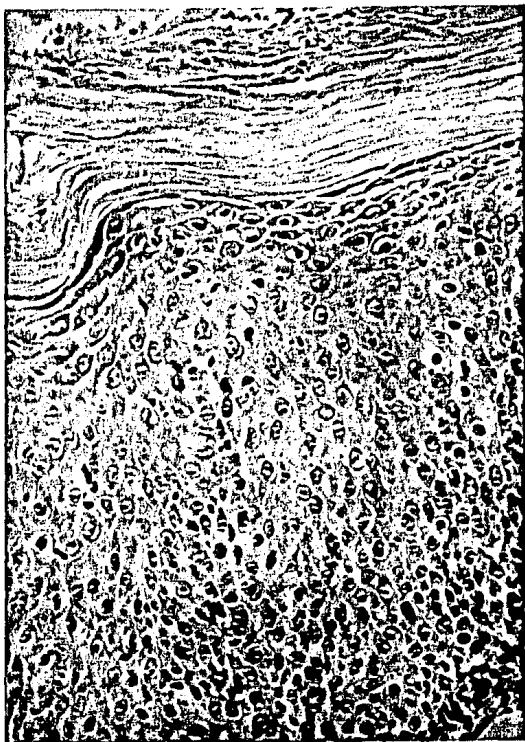


FOTO # 11: HISTOPATOLOGIA DE PSORIASIS
H Y E, 40X: MICROABSCESOS DE
MUNRO-SABOURAUD.

Los estudios ultraestructurales aportan datos complementarios concernientes a los queratinocitos que estan poco desarrollados e inmaduros; los tonofilamentos están rarificados en su diámetro menor. Los granulos de queratohialina están disminuidos en tamaño y número, frecuentemente ausentes. Los espacios intercélulares estan alargados en razón de una disminución neta de glicoproteinas en la superficie celular de tal manera que la adhesión celular esta limitada a los desmosomas. (68)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

El diagnóstico de psoriasis es habitualmente fácil ya que sus características por lo general son suficientes para establecer el diagnóstico, pero puede haber duda en casos atípicos y cuando la psoriasis coincide o sea complicada por otras entidades. En la dermatitis seborreica las lesiones son más palidas, menos definidas y cubiertas por escama furfúracea y opaca. Las eczematides psoriasiformes dificultan más el diagnóstico en su forma seca con elementos disseminados. La topografía de las lesiones con ausencia de elementos sobre las regiones electivamente afectadas por la psoriasis, los bordes de las placas son menos definidos, el grosor y la exfoliación de las escamas es mucho menor, así como su evolución menos crónica. Estos datos nos ayudan a diferenciarlas de la psoriasis en gotas. (82)

La sífilis secundaria puede simular psoriasis en gotas, ya que la sífilis esta constituida por pápulas y escamas, pero estas son hemiesféricas, duras, netamente infiltradas, afectando sobre toda la cara (comisuras labiales y pliegues nasogenianos) palmas y plantas. Las escamas son superficiales y forman rara vez el clásico collarete de Bielt. El raspado no ocasiona el signo de la parafina ni el de Auspitz característicos de psoriasis. Otro dato que nos ayuda a su diferenciación es una reacción serológica positiva. (68)

La parapsoriasis es una dermatosis bien diferenciada de la psoriasis. En ocasiones la parapso

riasis en placas puede ser un problema diagnóstico-
siendo necesario practicar un estudio histopatológico
para distinguir las dos entidades.

La pitiriasis rubra pilaris frecuentemente -
presenta lesiones psoriasiformes en codos y rodi -
llas, no siempre están presentes las pápulas folicu -
lares hiperqueratósicas que caracterizan esta derma -
tosis. El aspecto plateado, la superficie lisa y -
el tinte amarillo-anaranjado de la queratodermia -
palmo-plantar están a favor de la pitiriasis rubra -
pilaris. (68)

El líquen plano en sus diferentes modalida -
des, puede poner en discusión el diagnóstico de ps^o -
riasis. En el tipo papulo-escamoso o papuloso se -
parece a la psoriasis en gotas. (32)

La micosis fungoide y los eritemas premicósi -
cos presentan en algunos casos, placas cubiertas de
gran escama que tienen el aspecto y la topografía -
de una psoriasis. Se debe siempre pensar en esta -
etiología, aunque el aspecto clínico por lo general
es característico con placas infiltradas, de bordes
realzados y signos de prurito importante, pudiendo -
se acompañar de adenopatías, es necesario realizar -
una biopsia para evitar errores diagnósticos que no
son excepcionales. Se ha visto en ocasiones muy ra -
ras que la psoriasis acompañe o preceda a la mico -
sis fungoide. (68)

El síndrome de Fissinger-Leroy-Reiter en su -
morfología constituida por placas eritemato-escamo -
sas en tronco y miembros puede hacer pensar en una -

psoriasis vulgar. Las formas pustulosas, pustulo-queratósicas se deben diferenciar de la psoriasis pustulosa sobretodo palmo-plantar. Haciendo más difícil la diferenciación de estas dos entidades la presencia de afección articular y de las pústulas espongiformes de Kogoj. (67)

En el pene la psoriasis puede semejar una eritroplasia siendo necesaria una biopsia para diferenciarlas. Por lo general la psoriasis afecta la superficie central respetando prepucio y glande. (68)

Las erupciones por drogas del tipo psoriasiforme se deben de distinguir de la psoriasis. Las drogas que más frecuentemente ocasionan reacción psoriasiforme son los beta-bloqueadores, pudiendo también ser ocasionadas por la alfa-metil dopa y sales de oro. (264.

Otros diagnósticos diferenciales ya se han mencionado en el transcurso de la descripción clínica.

TRATAMIENTO:

A través del tiempo se han utilizado numerosos tratamientos para la psoriasis, de los cuales algunos se han abandonado y otros siguen siendo utilizados. De los numerosos tratamientos utilizados en la actualidad realizare una breve revisión.

Para una mejor comprensión del tratamiento de la psoriasis lo dividiremos en 3 puntos:

I. Medidas generales: Como ya se mencionó con anterioridad la psoriasis puede ser desencadenada por problemas emocionales, el médico al estar ante un caso de psoriasis debe tener en cuenta esto y realizar una explicación amplia al paciente sobre su enfermedad ya que en ocasiones el temor de que sea una enfermedad contagiosa o maligna les crea inestabilidad emocional, también se debe realizar un breve interrogatorio sobre problemas psicológicos que pudieran estar contribuyendo a la aparición de lesiones. En dichos casos se deberá otorgar psicoterapia de apoyo y en caso de que sea necesario administrar sedantes o antidepresivos.

En los casos de psoriasis inestable, como la psoriasis eritrodérmica o la pustulosa se debe prescribir reposo absoluto de preferencia en un medio hospitalario. Se deben de tratar las infecciones y transtornos metabólicos coexistentes. Se ha reportado que en ocasiones la psoriasis rebelde al tratamiento responde a la amigdalectomía. (264)

Se han realizado numerosos estudios en los -

que se demuestra que la dieta no tiene influencia alguna en este padecimiento. (238)

La exposición a la luz solar así como a la luz ultravioleta (UVB) de una fuente artificial puede inducir aplanamiento o desaparición de muchas lesiones. Las radiaciones UVB inhiben la mitosis en epidermis, probablemente este sea su mecanismo de acción. (264)

II. Tratamiento tópico: En el pasado se utilizaron mucho la resorcina, crisarobina y el mercurio, pero actualmente los medicamentos tópicos más utilizados para la psoriasis son el ácido salicílico, antralina y alquitranes de hulla y algodón o sus derivados. (79) Los compuestos de mercurio son muy alergénicos por lo cual ya no se utilizan, se ha reportado daño tubular renal después del uso prolongado de cremas de mercurio por vía tópica. (264) La resorcina también produce sensibilización.

1. El ácido salicílico es un queratolítico que se puede utilizar a concentraciones del 3-8 ó 10% en base de vaselina. En ocasiones se prescribe en combinación con el alquitran de hulla. (208)

2. Los alquitranes son productos de la destilación de sustancias orgánicas. Existen 4 grupos de sustancias que son la fuente de los alquitranes utilizados con fines terapéuticos estos son: el algodón, hulla, betún y petróleo crudo.

a) Los alquitranes de algodón son el aceite de cade, haya, abedul y pino, a estos les faltan -

ciertas características químicas que si tienen los alquitranes de hulla como son : los anillos de piridina, quinolina y quinaldina. Estos pueden producir sensibilización pero no fotosensibilizan. (241) - Por lo general se aplican en concentraciones del 1-10% en unguento ó pasta ó alcohol del 96%.

b) El alquitrán de betún originalmente se ob de los depósitos de conchas que contenian pescados-fosilizados. Un ejemplo de este es el ictiol. Es - tos son menos efectivos que los alquitranes de - hulla probablemente tengan un mecanismo de acción - diferente. No fotosensibilizan. (241)

c) Los alquitranes del petroleo puro no tie- nen importancia terapéutica.

d) El alquitrán de hulla es una sustancia - liquida viscosa con un olor característico. Se ha- intentado quitarle el olor, color, las propiedades- fotosensibilizantes y la carcinogénesis péro esto - no ha sido del todo satisfactorio, ya que las varia- ciones del producto original han hecho difícil la - obtención del ingrediente activo. (332) Tanto el - alquitran de hulla crudo como el refinado son efica- ces en la psoriasis, pero el crudo tiene efectos - más rápidos. (47) Los alquitranes estan constituidos por hidrocarburos, que forman parte de más de - la mitad de los componentes de los alquitranes, es- tos son el benzol, antraceno y naftaleno. El ácido que se obtiene del punto de ebullición máximo son - los polihidroxifenoles, (332) parece ser que estos- fenoles son los responsables del efecto terapéutico del alquitrán. (140,332) Sin embargo el mecanismo-

de acción exacto sigue sin desifrarse. El alquitrán de hulla crudo es más fototóxico que el refinado. (241)

La técnica de Goeckerman: utiliza una combinación de alquitrán de hulla y luz ultravioleta. La técnica se debe llevar a cabo intrahospitalariamente y consiste en la aplicación de una capa gruesa de alquitran de hulla crudo 1-5% varias veces al día manteniendo la piel bien cubierta por este durante 24 horas, retirandolo con aceite mineral seguido de un baño sin dejar ningun residuo de alquitrán, posteriormente se expone la piel a la radiación ultravioleta a la dosis mínima de eritema, dosis que produjera un eritema leve a las 12 horas. La dosis mínima de eritema equivale a 20-30 minutos de exposición a la luz solar. Esto se realiza diariamente durante 2-3 semanas. Menter y Cron realizaron un estudio en el que tratarón 300 pacientes con psoriasis severa, cada paciente fue seguido durante un año o más, la duración del tratamiento para producir remisión de más del 90% de las lesiones fué de 18 días. 90% de los pacientes permanecieron sin lesiones un mínimo de 8 meses y el 73% durante un año o más. Los efectos colaterales fueron mínimos y no hubo aumento en la carcinogénesis. (223)

3. La antralina fué sintetizada en 1916 a partir de un producto natural la crisarobina que se obtiene del árbol araroba de sur América. La antralina fué utilizada primero en Alemania y luego en Inglaterra pero nunca ha sido popular entre los dermatólogos de América. Esto es probablemente debido

a sus efectos colaterales los cuales son pigmentación e irritación cutánea. El mecanismo de acción de la antralina se piensa que es a través de su efecto en el DNA mitocondrial disminuyendo la multiplicación celular, otra hipótesis es que a través de sus efectos en los sistemas enzimáticos, inhibe el metabolismo del ácido nucleico y la fosforilación oxidativa. La antralina se utiliza en la técnica de Ingram (técnica de Goeckerman modificada) que consiste en los siguientes pasos:

1) Baño con solución de alquitrán de hulla (11ml. x 80lt.) durante 10 minutos.

2) Secar y exponer a luz ultravioleta, inicialmente durante $\frac{1}{2}$ segundo a una distancia de 90 cm. el tiempo de exposición se aumenta diariamente para mantenerlo cerca de la dosis de eritema.

3) Se aplica la antralina en pasta de Lassar cubriendo todas las lesiones.

4) Se deja secar y se agrega talco y se cubre al paciente.

5) A las 24 horas se retira la pasta con aceite de olivo.

Ashton opina que una instrucción adecuada para pacientes y médicos con lleve a un mayor uso de esta técnica la cual da buenos resultados. (6)

4. Los corticoesteroides tópicos fueron muy utilizados al inicio de los 60s para el tratamiento de la psoriasis, actualmente no se recomienda su uso debido a los efectos colaterales que producen, los cuales son: rebote, atrofia cutánea, micosis e impétigo secundario, etc... (59,182)

5. Tratamiento tópico con citostáticos: Se han visto buenos resultados con la aplicación de mostaza nitrogenada al 0.01% - 0.05% en las lesiones de psoriasis, el problema es que produce sensibilización en el 80% de los pacientes. (83,206,303,336)

El fluoruracilo en crema al 5% puede hacer que desaparezcan las lesiones de psoriasis, el problema es que produce frecuentemente necrólisis de dermis y epidermis. Aunque se ha reportado poca toxicidad sistémica el tratamiento es difícil de llevar. (143)

III. Tratamiento sistémico:

1. Metrotexate: Los antagonistas del ácido fólico fueron utilizados por primera vez para la psoriasis en 1955 por Rees y Benet, ellos usaron aminopterina, realizando esquemas de dosificación para poder obtener mejoría clínica con efectos colaterales mínimos. Al poco tiempo la aminopterina fue substituida por un análogo levemente modificado el metrotexate, el cuál puede ser administrado por vía oral, intramuscular o intravenoso. Por vía oral se absorbe rápidamente, se excreta en su mayor parte por riñon y en menor grado por hígado. (131)- El metrotexate inhibe la síntesis de DNA al competir como sustrato con la dehidrofolato reductasa, se piensa que realiza esto a nivel de las células epidérmicas hiperquinéticas. Se piensa que solo ejerce esta acción en las células que se encuentran en la fase "S" al momento de la exposición. (317) -

Actualmente el metrotexate se utiliza a dosis de 0.2-0.4 mg/kg cada 7 días, de esta manera es tan efectivo como la vía parenteral y más cómodo para el paciente. (131,232) Antes de iniciar el tratamiento se debe de valorar la función renal, hepática y de médula ósea las cuales deben de ser normales. Para esto se debe de realizar eliminación de creatinina, excreción de bromosulfaleína y de preferencia biopsia hepática, albumina sérica (ya que el metrotexate se fija en la albumina) también se debe valorar el estado general del paciente, la dosis inicial debe ser administrada cautelosamente en pacientes debilitados, encamados con eritrodermia psoriásica, artropatía ó psoriasis pustulosa generalizada. El metrotexate puede ser potencializado por el ácido acetil salicílico y las sulfonamidas ya sea desplazándolo de la proteína fijadora o interfiriendo con la excreción renal. (264) Por lo general la mejoría clínica se observa a los 7-14 días pero puede tardar 3 semanas o más especialmente es la eritrodermia psoriásica. Lo contrario sucede en el síndrome de Von Zumbusch en el que la fiebre y las múltiples pústulas desaparecen a los 2 días de tratamiento. Cuando empieza a haber mejoría clínica se debe disminuir la dosis progresiva hasta encontrar la dosis de mantenimiento óptima, que puede ser de 7.5-10 mg semanalmente. Se deben de realizar exámenes de laboratorio periódicos durante el tratamiento. Los efectos colaterales del tratamiento con metrotexate tanto oral como parenteral son: anorexia náuseas, dolor epigástrico, cefalea, palidez, ardor a nivel de las lesiones, leucopenia, trombocitopenia y anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico, en los tratamientos prolongados con metrotexate se han observado daño hepático desde fi -

brosis hasta una franca cirrosis, en un 10% y 5% de los pacientes respectivamente. (20) Se se administran dosis bajas de metrotexate semanalmente es raro observar alopecia anágena, exulceraciones, úlceras o sangrado cutáneo. (9,10) Otros efectos colaterales poco frecuentes son: necrólisis epidérmica, (10,203) candidosis (10), foliculitis, (306) queratoconjuntivitis, (196) ataxia, (10) depresión y otros síntomas de psicosis, (11) reactivación de tuberculosis y otras enfermedades pulmonares, (288) también se ha reportado sangrado gastrointestinal. Las complicaciones graves de este tratamiento son: insuficiencia renal progresiva y septicemia, (219,262) - así como las consecuencias de la insuficiencia hepática y de médula ósea, se ha producido la muerte - después de la inyección intravenosa de metrotexate en pacientes con insuficiencia renal grave. (264) - la mayoría de las defunciones reportadas han sido debidas a sobredosis relativa o absoluta. (11)

A pesar de todos los efectos tóxicos causados por el metrotexate sigue siendo una de las opciones para el tratamiento de psoriasis severa que sea incapacitante física o socialmente, refractaria a tratamientos tópicos convencionales y a fototerapia. Esta indicado principalmente en eritrodermia crónica y en psoriasis pustulosa generalizada, a estos pacientes les puede salvar la vida. (10) También es útil en la psoriasis no pustulosa de palmas y plantas, resistente a tratamiento tópico, aun que no debe ser utilizado como primera opción. En pocas ocasiones esta indicado antes de los 35 años. Tiene efectos teratógenicos y abortivos por lo que se deben administrar contraceptivos en caso que se-

utilizen en mujeres en edad fértil se debe evitar - la gestación aun 3 meses después de suspender el me- dicamento. (11) Las contraindicaciones del medica- mento son: enfermedad hepática preexistente, infec- ción activa, psicosis actual o anterior, hipoplasia de médula ósea, colitis ulcerativa, úlcera péptica- y alcoholismo. En caso de sobredosis accidental se debe administrar inmediatamente ácido fólico. (9)

2. Hidroxiurea: Fue sintetizada en 1869, in- terfiere en la transformación de ribonucleótidos en desoxiribonucleótidos mediante la inhibición de la- enzima difosfo ribonucleótido reductasa. (85) La - hidroxiurea se absorbe rápidamente y se excreta por riñón. Fue utilizada por primera vez para el trata- miento de psoriasis en 1970. (182) Se han visto - buenos resultados en muchos pacientes pero causa ma- yor toxicidad en médula ósea en menor tiempo que el metrotexate (233) aunque no se ha reportado aplasia medular irreversible o muerte. (182) La respuesta- clínica al tratamiento es lenta siendo evidente des- pués de varias semanas, así que el tratamiento debe de ser por un mínimo de 2 meses, no es efectiva en- la psoriasis pustulosa palmo-plantar. La hidroxi - urea es mucho menos efectiva que el metrotexate, - más bien es el medicamento de reserva para los pa- cientes que necesiten un antimetabolito y que no - respondan al metrotexate o hayan tenido efectos tóx- icos para éste. Rara vez ocasiona anorexia o nause- as si se compara con el metrotexate. La dosis no - debe exeder 0.5 g (t.d.s.) la dosis de mantenimien- toes de 0.5g. (b.d.). Por lo general la hemoglobi- na disminuye a llg. con macrocitosis de eritrocitos

a dosis de mantenimiento. (265,303) Se ha reportado la presencia de vasculitis cutánea debida a la droga. (233)

3. Azatriopina: (Imuran) Es un derivado de la 6-mercaptopurina, interfiere con la síntesis de las purinas mediante la inhibición competitiva de la enzima hidroxantina fosforibosil transferasa, alterando la síntesis del RNA y DNA. La azatriopina se absorbe bien y es rápidamente catabolizada. Su acción antipsoriásica es menor que la del metrotexate. Se puede administrar a dosis de 1.5-3 mg/kg por día por vía oral. Se ha observado fibrosis portal reversible, se desconoce su potencial hepatotóxico en tratamientos prolongados, Puede producir miopatía. En los pacientes con psoriasis y poliartritis les puede ayudar mucho este tratamiento. (264)

4. La Azarabina: La triacetyl azauridina fue investigada clínicamente en E.U.A. durante 10 años como droga antipsoriásica, siendo aprobada por la "Federal Food Association" en 1976. La azarabina en el organismo se convierte rápidamente en 6-azauridina 5-monofosfato que inhibe por competencia a la enzima ácido orotidílico decarboxilasa, esta enzima convierte al ácido orotidílico en ácido urodílico que es el precursor del ácido timodílico. Tiene acción antipsoriásica eficaz a dosis de 125-205 mg/día, aunque se recomiendan dosis de 125 mg/kg/día en tres tomas debido a su neurotoxicidad, (216) se ha reportado la producción de coma. Su toxicidad a médula ósea es baja, no se ha reportado que produzca

hepatotoxicidad. (163) Esta contraindicado su uso en epilepsia, al igual que la asociación con drogas psicotrópicas y aspirina, (la aspirina puede modificar el pH gástrico precipitando la formación de 6-azauracil el cual es neurotoxico). También se piensa que ocasiona problemas tromboembólicos pero esto aun no esta bien establecido. (217) El alcohol potencia los efectos neurotoxicos, además de un efecto antabus que se presenta si se ingieren juntos. (85) La azarabina es una droga de tercera línea en el tratamiento de psoriasis debido a sus efectos colaterales.

5. Acido Micofenólico: Su efecto citotoxico lo ejerce al interferir en la síntesis del guanosin monofosfato, después de su absorción permanece en el organismo como un glucurónido inactivo, solamente los tejidos como la epidermis que contengan suficiente cantidad de B-glucoronidasa para convertirlo en la forma activa. Su acción antipsoriásica es superior a la del placebo (153) a dosis de 1.6-4.8g. diarios en dosis fraccionadas, también se han usado dosis de 7.2g. (217) Sus efectos colaterales son: náuseas, cólicos y diarrea. (152,153,217) Se ha reportado una incidencia alta de Herpes Zoster, herpes simple y una enfermedad parecida a la gripe. La depresión medular es bastante rara y leve. (152,153 217)

6. El Razoxane: Es un derivado del ácido etilendiaminoettra-acético (EDTA), fué utilizado por primera vez para la psoriasis en 1976. Su acción -

antitumoral se piensa sea debida por disminuci3n del ciclo celular en la fase premit3tica tardía (G₂) o en la fase mit3tica inicial, así como un posible efecto en la microvasculatura. (7) A dosis elevadas se produce aplasia medular y leucopenia, debido a esto se debe reconsiderar el uso de este medicamento para la psoriasis. (154)

7. El L-aspartato de N-fosfomacetil (PALA):

Fu3 sintetizado originalmente como un inhibidor del estado transitorio del aspartato de carbamílclasa por Collins y Stark. (57) El PALA es un inhibidor de novo de la biosíntesis de la pirimidina bloqueando la proliferaci3n celular. (300) Este tratamiento es efectivo para Melanoma, c3ncer pulmonar de Lewis y otros tumores s3lidos. (151,300) Los efectos colaterales son diarrea pasajera, ocasionalmente produce aplasia medular y hepatotoxicidad siendo estos muy leves. Durante el tratamiento de 3 pacientes con cancer y psoriasis se not3 mejoría de la psoriasis. (76) Por lo que Doyle realiz3 un estudio en 7 pacientes con psoriasis administrando PALA a dosis iniciales de 625mg/kg/día durante 5 días consecutivos diluido en 100ml de suero glucosado al 5% pasandose en 10 minutos. Posteriormente se aumento la dosis 1,250 mg/kg/día por 5 días repitiendose durante 4 semanas. De los 7 pacientes 3 presentaron mejoría, permaneciendo la remisi3n por 3 meses despu3 de suspender el tratamiento, 3 tuvieron respuesta m3s limitada y de duraci3n corta y 1 paciente empeor3 su psoriasis. No hubo mejoría de la artritis psoriásica con este tratamiento. Los efectos colaterales fueron leves limitandose a irri

tación cutánea y diarrea. Los autores sugieren que el desarrollo de un protocolo de administración con tinua puede llevar a una respuesta terapéutica favorable en los pacientes con psoriasis severa. (73)

8. PUVA Terapia: Consiste en la combinación de psoralenos y rayos ultravioleta A. Los psoralenos son un grupo de más de 30 compuestos furacumarínicos, los utilizados en esta técnica son: el 8-metoxipsoraleno (metoxalen) y 4,5,8-trimetoxipsoraleno (trisoraleno). La fuente de luz ultravioleta es de 320-400nm. Los psoralenos son farmacológicamente inactivos hasta que se exponen a rayos ultravioleta A siendo entonces citotóxicos. (227) Los psoralenos al ser expuestos a la luz ultravioleta forman un triplete altamente reactivo con la timidina siendo fotoaductores en el DNA, los psoralenos también se intercalan con dos pares de bases pirimidínicas formando ligaduras cruzadas, resultando en la inhibición de la síntesis del DNA epidérmico. (56)- Existen fuentes de rayos ultravioleta A disponibles en el mercado, la emisión del espectro de estas lam paras es de 310-390 nm. (con un pico de 355-365nm)- su dosis esta calibrada en Joules/cm² que recibe el paciente en una unidad de tiempo. El 8 metoxipsoraleno viene en tabletas de 10 mg, se administra a do sis de 0.6 mg/kg 2 horas antes de la radiación. De ben de administrarse a intervalos de mínimo 48 hrs. para evitar fototoxicidad acumulativa. La dosis inicial de radiación varia segun el color de la piel de 1 a 5 joules/cm² cada 2-3 tratamientos pero la dosis varia según la técnica que se este utilizando. (221,329) El paciente se expone desnudo a -

la fuente de rayos ultravioleta A, protegiendo sus ojos con goggles, deben de usar lentes de sol oscuros por lo menos 8 horas después de ingeridos los psoralenos. El paciente debe de vestirse de tal manera que lo proteja de la luz solar o de fuentes artificiales de luz ultravioleta.

La PUVA terapia fué utilizada por primera vez en el tratamiento de psoriasis en 1974 por Fitzpatrick y sus colaboradores en Boston y Wolff y sus colaboradores en Viena, quienes acuñaron el termino PUVA. (247,327) A partir de este momento se han realizado numerosos estudios utilizando este tratamiento, confirmando su eficacia. (180,262,329) Actualmente se ha comprobado su efecto carcinogénico en estudios realizados con PUVA terapia por largo tiempo. (86,296) Stern y colaboradores realizaron un estudio en más de 1,300 pacientes reportando los factores de riesgo cutáneo de carcinogénesis siendo estos: Pacientes con piel tipo I y II (pacientes que se queman fácilmente y se broncean poco); pacientes con antecedente de haber recibido radiación ionizante; y pacientes con antecedente de cancer de la piel. (296) En un trabajo posterior realizó una correlación con la dosis de PUVA: En los pacientes con factores de riesgo de cutáneo y que habían recibido más de 80 tratamientos con PUVA hubo un aumento de 5 veces más en la incidencia de epitelomas Basocelulares. Sus hallazgos sugieren que la PUVA-terapia actua como un factor precipitante del epiteloma espinocelular en pacientes previamente expuestos a carcinógenos y que puede ser un fenómeno relacionado a la dosis. (295) También se han encontrado cambios histológicos que demuestran distrofia

epidérmica correlacionandose con los efectos carcinogénicos de la PUVA terapia. (1,236) Estos cambios se encontraron en más de la mitad de 70 pacientes después de un año o más de haber iniciado la PUVA terapia. Cox describe la distrofia epidérmica como una alteración en el tamaño o disposición de las células hasta un grado no observado en especímenes de control antes del tratamiento, de piel expuesta o no expuesta clínicamente no afectada. Aunque actualmente nadie puede afirmar que este tipo de distrofia sea un precursor de cáncer cutáneo, sí representa un terreno de una posible lesión precancerosa. Otras alteraciones observadas en los pacientes en PUVA terapia son: alteraciones inmunológicas envejecimiento de la piel, cambios de pigmentación y toxicidad ocular (cataratas). (85)

En 1979 el subcomite de personal mixto de psoriasis y fotobiología realizó una revisión de los estatutos para la administración de la fotoquimioterapia estableciendo las normas para su administración. (83) En 1982 al revisar de nuevo estas normas vieron la importancia de extremar la protección ocular, basandose en los estudios realizados por Lerman en donde demostró que los psoralenos pueden estar presentes en el ojo durante 12 a 24 hr. después de su ingestión, existiendo el riesgo de una captación permanente de los psoralenos por la proteína ocular ocasionando una toxicidad ocular crónica, al menos de que se evite la estimulación de la luz solar y de fuentes artificiales durante el período crucial. (87,188)

Desde la introducción de la PUVA terapia, se han realizado modificaciones encaminadas a disminu-

ir la exposición acumulativa de la PUVA terapia mediante:

- 1) La disminución de la dosis inicial. (263)
- 2) La utilización de tratamientos adjuvantes (84).
- 3) Así como la utilización de tratamientos combinados como antralina, (64,232) metrotexate (231) y retinoides. (101,184)

Los riesgos de toxicidad crónica llevan a la necesidad de selección de pacientes adecuados preferentemente de los grupos de edad avanzada, un plazo de tratamiento limitado y el uso de tratamientos combinados. (85)

9. Retinoides: El advenimiento de los retinoides orales inició una nueva era en la terapéutica dermatológica. Existen 2 tipos de retinoides sistémicos utilizados en varios tipos de alteraciones de la queratinización, incluyendo a la psoriasis. El etretinato (Ro 10-9356) ha dado mejores resultados en el tratamiento de la psoriasis que el ácido 13-cis retinoico. (248)

El mecanismo de acción de los retinoides aromáticos en la psoriasis no están bien esclarecidos pero parece ser debido a sus efectos en la modulación y normalización de la proliferación y diferenciación de la epidermis, también se han sugerido efectos inmunomoduladores en los componentes celulares de la dermis. (243) La eficacia de los retinoides aromáticos en los diferentes tipos de psoriasis varía dando una respuesta rápida en la psoria -

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

sis pustulosa, hay una resistencia relativa a la psoriasis en placas crónica y una respuesta intermedia en la psoriasis eritrodérmica. Los diferentes estudios realizados demuestran que la dosis debe variar según el tipo de psoriasis. Para la psoriasis pustulosa se recomienda dosis de 1mg/kg/día que se debe de mantener por un mínimo de 4-6 semanas antes de disminuir la dosis. Para la psoriasis eritrodérmica se utilizan dosis iniciales más bajas de $0.3-0.4\text{mg/kg/día}$ a las 3-5 semanas se eleva lentamente $0.7-0.8\text{mg/kg/día}$. Para la psoriasis vulgar existen varios esquemas el más utilizado es a dosis inicial de 1mg/kg/día con una subsecuente disminución basándose en la evolución clínica. (78,243)

Wolska y colaboradores realizaron un estudio doble ciego randomizado en 40 pacientes con psoriasis severa. Utilizando dosis de 1mg/kg/día (dosis máxima de 75mg/día) si se presentaban efectos colaterales se bajo la dosis a $0.3-0.5\text{mg/kg/día}$. La mejoría en los pacientes tratados con etretinato fue más notoria a partir de la segunda semana de tratamiento. Los resultados en los pacientes con psoriasis vulgar fueron satisfactorios en 3 de 10 pacientes aunque hubo mejoría moderada en 4 de 10 pacientes. La psoriasis pustulosa de Von Zumbusch mejoró de moderada a exelentemente en los 4 pacientes tratados, por lo que se piensa que sea el tratamiento de elección para esta entidad. En la psoriasis eritrodérmica se obtuvieron resultados satisfactorios en 4 de 6 pacientes. En 3 de 5 pacientes con psoriasis artropática hubo una mejoría marcada de las artralgias. (331) Ravinovitz y colaboradores realizaron un estudio utilizando etretinato en-

2 pacientes con psoriasis en placas y lesiones ungueales, que consistían en depresión ungueal, onicolisis, lámina ungueal desquebrajada y afección del pliegue proximal e hiperqueratosis subungueal. Al final del tratamiento hubo buena respuesta desapareciendo el desquebrajamiento de la lámina ungueal, hiperqueratosis subungueal y onicolisis, mejoró moderadamente el pliegue ungueal proximal y hubo mala respuesta en las depresiones ungueales. Concluyendo que los retinoides pueden actuar en diferentes aspectos de las características patológicas de la uña psoriásica. (258)

Casi todos los pacientes que reciben tratamiento con retinoides presentan algún efecto colateral como sequedad de las mucosas, descamación de palmas y plantas, alopecia tipo efluvio telógeno difuso presentandose en una tercera parte de los pacientes, (324) sudación y sed son otros efectos característicos, los pacientes han descrito la sudación como pegajosa tipo mucoso y los investigadores han tratado de correlacionar este efecto con el material mucoide que se observa en la epidermis con el microscopio electrónico. (244) También se ha reportado adelgazamiento de la piel con aumento de la fragilidad, al parecer esto es de origen epidérmico. (322) Los síntomas musculoesqueléticos no son raros y en ocasiones son bastante molestos. La conjuntivitis se ha reportado en el 10% de los casos tratados con etretinato siendo menor a la reportada en los pacientes tratados con ácido 13-cis retinoico. (29,324) Las alteraciones de los exámenes de laboratorio son raras. Se ha reportado elevación leve de las enzimas hepáticas en el 10% de los ca -

aos. Se realizó un estudio para determinar hepatotoxicidad realizando biopsias antes y después del tratamiento, concluyéndose que el etretinato no produce un daño hepático consistente. (112) También se han encontrado elevación de los triglicéridos a cifras menores que las que produce el ácido 13-cis-retinoico. (324) Fontan estudio la influencia del etretinato en los beta carotenos naturales encontrándolos significativamente disminuidos después de 3 meses de tratamiento. (95) Hay que tener siempre en cuenta que los retinoides aromáticos son teratogénicos, por lo que están contraindicados durante el embarazo. (160,324)

Se han utilizado tratamientos combinados de etretinato con antralina o con PUVA terapia o con rayos ultravioleta B (UVB). Especialmente en los casos de psoriasis en placas reportándose que las remisiones son más rápidas y largas. De esta manera también se disminuye la toxicidad de los medicamentos utilizados ya que se utilizan dosis menores. (30,187,224,328)

Tramboos en 1983 reporta el uso de un nuevo retinoide aromático el arotinoide Ro 13-6298 en dos pacientes con psoriasis generalizada severa y artritis psoriásica que no habían respondido al tratamiento con etretinato ni PUVA terapia ni su combinación. Respondiendo satisfactoriamente con dosis mínimas del arotinoide Ro 13-6268 de 0.05-0.1mg/dfa evolucionando satisfactoriamente a las 6 y 7 semanas de tratamiento. Presentándose efectos colaterales de sequedad de mucosas nasal y oral, descamación palmo-plantar, adelgazamiento de la piel y alo

pecia transitoria. El arotinoide Ro 13-6298 representa la tercer generación de retinoides sintéticos que pueden ser eficaces a dosis muy bajas. (307)

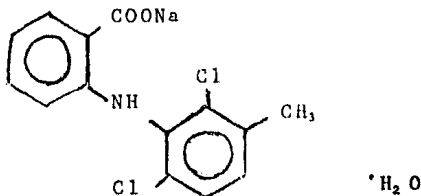
10. Nistatina: Es el antimicótico de elección para la candidosis. Baker reporto mejoría de los pacientes con psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino tratados con nistatina oral. Como ya es bien sabido la nistatina se absorbe pobremente por vía oral, por eso se considera que su efecto se lleva a cabo en la microflora intestinal. Crutcher y colaboradores realizaron un estudio en 4 pacientes con psoriasis, administrando nistatina vía oral a dosis iniciales de 500,000 U 4 veces al día aumentando la dosis hasta un millón de unidades 4 veces al día, observando en los 4 pacientes mejoría de su psoriasis. (63)

11. Leucoferesis: En años recientes existen en la literatura varios artículos en donde se ha tratado la psoriasis con métodos extracorpóreos como la hemodiálisis, diálisis peritoneal, oxigenación cardio-pulmonar mediante by-pass y plasmaféresis. La leucoferesis al igual que los otros métodos mencionados la experiencia inicial fué un hallazgo incidental. En el primer paciente hubo una remisión de la psoriasis durante 5 meses. Se han tratado 150 pacientes en el mundo con este método y en todos los casos ha habido una respuesta notable aun que la remisión de las lesiones es corta presentandose recidivas a los pocos meses. No se sabe cuales es el mecanismo de acción de este tratamiento. (156)

12. Benoxaprofen: Es un inhibidor de la 5-lipoxigenasa. Su mecanismo de acción en la psoriasis se piensa que sea directamente por la inhibición de la 5-lipo-oxigenasa epidérmica o indirectamente por la inhibición de la acumulación de fagocitos en las lesiones de psoriasis. Kragballe y colaboradores realizaron un estudio doble ciego en 40 pacientes con psoriasis vulgar administrando benoxaprofen 600 mg/día por vía oral por un período de 8 semanas. Obteniendo 75% de resultados excelentes en los pacientes que recibieron Benoxaprofen. Los efectos colaterales son: fotosensibilidad, onicolisis, diarrea y edema, presentándose en casi todos los pacientes. (167)

13. Meclofenamato de Sodio: Es la sal sódica del ácido meclofenámico, que es el tercero de una serie de sustituciones del ácido N-fenil-antranílico, siendo un agente antiinflamatorio no esteroideo. (316)

Formula estructural:



Nombre químico: N-(2,6,-dicloro-tolyl) sal sódica monohidratada del ácido antralínico. (316)

Mecanismo de acción: Es el más potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. (316) También es antagonista de las sustancias lentas de la

anafilaxis, ahora se sabe que estas sustancias son una mezcla de leucotrienos C₄ y D₄. El meclofenamato de sodio ejerce su acción antipsoriásica mediante la inhibición de la 5-lipoxigenasa y al inhibirla reduce la formación de leucotrienos en las lesiones. (80)

Presentación: Cápsulas de 100mg, la dosis puede variar de 200 a 300 mg diarios. (80,325)

Efectos colaterales: El más frecuente es diarrea, la cual no es muy intensa ya que en pocas ocasiones el paciente abandona el tratamiento por esta causa, también puede haber náuseas y dolor abdominal pero son más raros. (74,316)

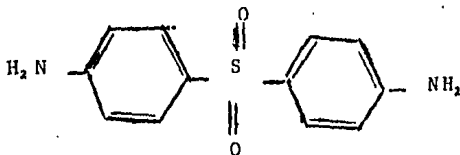
El primero en publicar resultados satisfactorios del meclofenamato de sodio en la psoriasis fué Winthrop en 1982, quien lo tomó para la artritis psoriásica al igual que dos pacientes más a dosis de 200 mg diarios, notando la desaparición de todas las lesiones de psoriasis en 6 días. (325) Ellis y colaboradores realizaron un estudio abierto en 100-pacientes con psoriasis utilizando 100 mg. c/8hrs.- El estudio tubo una duración de 1-2 meses, el 10% tubo curación completa o casi completa, el 50% presento mejoría importante o moderada y el 40% tubo respuesta mínima o sin cambios, así que la acción antipsoriásica se obtuvo en el 60% de los casos. La remisión ocurrió del centro a la periferia. El 10% de los pacientes abandonó el tratamiento debido a molestias gástricas o diarrea. Los autores piensan que la psoriasis aguda tenía una respuesta mejor que la psoriasis en placas y que el meclofenamato -

de sodio es la droga de elección para la artritis psoriásica ya que actúa en ambas afecciones. (80) - Por otro lado Paller y Wishner realizaron un estudio doble ciego randomizado en 15 pacientes utilizando 300 mg diarios de meclofenamato de sodio durante 4 semanas. Reportando que no hubo ningún cambio clínico en las lesiones de psoriasis en ninguno de los 10 pacientes que recibió el medicamento, así como ningún efecto colateral. (246)

14. Diamino-Difenil-Sulfona: (DDS) fué sintetizada en 1904 por Fromin y Withman, en 1937 Buttler y colaboradores en Inglaterra demuestran su acción antibacteriana, esto fué confirmado el mismo año por Fourneau y colaboradores en Francia. Faget en 1941 introduce a las Sulfonas en el tratamiento de la Lepra de las cuales la más útil es la 4,4 Diamino-Difenil-Sulfona de uso muy amplio. (22)

Las Sulfonas constituyen una serie de productos orgánicos cuyos radicales carboxílicos C_6H_5 están unidos a uno o más radicales sulfonídicos. En el caso de la 4,4, Diamino-Difenil-Sulfona está unida a dos radicales sulfonídicos. Tiene acción bacteriostática y últimamente se ha demostrado su acción antiinflamatoria. (22)

Formula estructural:



La DDS es un polvo blanco de sabor ligeramente amargo y escasamente soluble en agua. La dosis que se utiliza por lo general es de 100 mg. diarios

Efectos colaterales: La anemia y metahemoglobinemia son los efectos tóxicos más frecuentes de la DDS, (122,226) las otras complicaciones son extremadamente raras. Por lo general los pacientes que reciben DDS tienen hemólisis pero es muy raro que presenten anemia clínicamente detectable. Los pacientes con deficiencia de la Glucosa 6-fosfato y deshidrogenasa presentan hemólisis a dosis más bajas que los pacientes normales. (19,44) La hemólisis no se presenta en pacientes normales que reciben 100 mg./día de DDS ni en pacientes con deficiencia de la Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa que reciben dosis de 50 mg/día. (70) La cianosis es frecuente que se observe en los pacientes tratados con DDS y por lo general se asocia con metahemoglobine-mia leve. (226) Se han reportado una gran variedad de efectos colaterales debidos a DDS pero estos son raros, entre ellos podemos citar: Toxicidad de leucocitos, erupciones cutáneas, complicaciones gastrointestinales, alteraciones neurológicas y otras muchísimo más raras como el síndrome semejante a la mononucleosis infecciosa, fiebre por drogas, hipoalbuminemia y síndrome nefrótico, estos efectos están relacionados por lo general con la ingestión de dosis altas de DDS. (92,124,179)

Pereira informó en 1964 el haber utilizado DDS para el tratamiento de psoriasis obteniendo buenos resultados. (249) Posterior a esta publicación Corrales-Padilla realizó un estudio doble ciego en-

20 pacientes con psoriasis a los que les administro 200 mg de DDS por 3 semanas y 100 mg diarios una semana más, obteniendo buenos resultados en los pacientes tratados con DDS. Observando recidivas entre 15 y 21 días después de suspendido el tratamiento. (60) Mata Hernandez realizó un estudio similar con 20 pacientes, administrando DDS 200mg diarios por 1 mes y 100mg por 2 meses más. Obtuvo buenos resultados en 15 pacientes y nulos en 5 pacientes, todos los pacientes tuvieron recaída al mes o 2 meses de suspendido el tratamiento. (338) Actualmente se recomienda el uso de DDS para la psoriasis pustulosa. (22)

S E G U N D A P A R T E

ESTUDIO SEMICERRADO COMPARATIVO SIMULTANEO
DIAMINO-DIFENIL-SULFONA VS MECLOFENAMATO
DE SODIO EN PSORIASIS.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Determinar el rango de efectividad del Meclofenamato de Sodio y la Diamino-Difenil-Sulfona en el control de las lesiones dermatológicas de la psoriasis.

MATERIAL Y METODO:

1. Se seleccionaron 66 pacientes del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, S.S.A., con el diagnóstico clínico de Psoriasis. En el período comprendido de Abril a Agosto de 1984.

2. A los 66 pacientes se les realizó biopsia para confirmar su diagnóstico por histopatología.

3. A los 66 pacientes se les tomó fotografías clínicas de control al inicio y al finalizar 3 meses de tratamiento.

4. Por medio del método de randomización se formaron 3 grupos de pacientes, quedando 22 pacientes en cada grupo, el grupo I y II se les administró el Meclofenamato de Sodio vs placebo en forma cerrada, el grupo III recibió DDS.

5. El laboratorio Parke-Davis proporcionó las cápsulas de Meclofenamato de Sodio de 100mg y un placebo que en todo su aspecto era igual al Meclofenamato de Sodio. El laboratorio marcó para su identificación posterior el número de lote que correspondía al placebo y al medicamento. La DDS fue proporcionada a los pacientes por los investigadores.

6. A todos los pacientes se les proporcionó petrolato puro coloreado de negro, siendo lo único que se aplicaron por vía tópica.

7. A todos los pacientes se les realizó historia dermatológica e historia clínica completa, así como un registro de dosis tiempo y evolución.

SELECCION DE LOS PACIENTES:

I. Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico clínico que no tenga duda, con topografía y morfología típicas.

2. Estudio histopatológico concordante con el diagnóstico clínico.

3. Sin tratamiento previo de dos semanas al momento de iniciar el estudio.

II. Criterios de exclusión:

1. Pacientes tratados con corticoides y que los hubieran suspendido en un periodo menor de un mes antes del estudio.

2. Pacientes con mal estado general o con antecedentes de colitis o alguna otra patología grave.

METODO DE INVESTIGACION:

El Meclofenamato de Sodio se administró en estudio cerrado y la DDS se administró en estudio abierto comparativo, los 3 grupos fueron seleccionados al azar por el método de randomización,

POSOLOGIA:

El Meclofenamato de Sodio se administró en cápsulas de 100mg. 1 cada 12 horas. La DDS se administró en tabletas de 100mg. 1 cada 24 horas.

DURACION DEL ESTUDIO:

Los pacientes volvieron para su examen cada mes durante un periodo de 3 meses, que se les dio el tratamiento y a los 3 meses de haberlo suspendido, para valorar la duración de la acción de los medicamentos.

TRATAMIENTOS COMBINADOS:

No se permitió el uso de ningún otro medicamento con actividad antipsoriásica ni por vía tópica ni sistémica.

CRITERIOS DE VALORACION:

La actividad de los fármacos se valoró de la siguiente manera:

1. La prevalencia e intensidad de los signos y síntomas siguientes:

- eritema
- escama
- infiltración
- ardor
- dolor
- prurito

La intensidad de estos signos y síntomas se marco como sigue:

- 1 = nulo
- 2 = ligero
- 3 = moderado
- 4 = severo

2. Valoración de los signos y síntomas por parte del médico.

- al comienzo del tratamiento.
- cada 30 días después de iniciado el tratamiento.
- al finalizar 90 días de tratamiento.

3. Valoración global del medicamento a los 90 días o sea a los 3 meses:

- por el paciente
- por el médico

Empeoramiento	aparición de más lesiones.
Sin cambios	las lesiones permanecieron estáticas.
Mejoria ligera	Cuando los criterios de valoración disminuyeron un grado en intensidad. Ej. de 4 a 3 ó de 3 a 2.
Mejoria moderada	cuando estos criterios disminuyeron 2

grados de intensidad o desaparición de algunas lesiones.

Mejoria importante cuando disminuyeron 2 a 3 grados con desaparición del 50-80% de las lesiones.

Remisión cuando disminuyeron 2-3 grados con desaparición de más de 90% de las lesiones.

OTRA VALORACION:

A todos los pacientes se les investigó la presencia de Artritis psoriásica, en caso de presentarla se valoró subjetivamente su evolución, según referencia del paciente.

TOLERANCIA:

En todas las visitas subsecuentes se valoró la presencia de efectos colaterales haciendo una escala subjetiva según su intensidad, de ser severos se disminuyó la dosis.

RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 66 pacientes, de los cuales todos tuvieron un examen histopatológico compatible con psoriasis. De los 66 pacientes 45 eran del sexo masculino y 21 del sexo femenino. Las edades fluctuaron entre los 5 años y los 72 años de edad con una media de 33.8 años. Las variedades clínicas observadas fueron: Psoriasis en placas, psoriasis en gotas y psoriasis invertida, (pliegue-inguinal) y psoriasis en palmas y plantas, las dos últimas coexistiendo con psoriasis en placas en otros sitios. El tiempo de evolución vario de 2 meses a 40 años, con una media de 6.1 años.

<u>SEXO:</u>	<u>GRUPO I</u>	<u>GRUPO II</u>	<u>GRUPO III</u>	<u>TOTAL</u>
<u>MASCULINO</u>	15	14	16	45
<u>FEMENINO</u>	7	8	6	21

<u>EDAD:</u>	<u>GRUPO I</u>	<u>GRUPO II</u>	<u>GRUPO III</u>	<u>TOTAL</u>
<u>0- 10 años</u>	1	0	1	2
<u>11-20 "</u>	2	1	3	6
<u>21-30 "</u>	4	11	3	18
<u>31-40 "</u>	11	6	4	21
<u>41-50 "</u>	4	0	4	8
<u>51-60 "</u>	0	2	5	7
<u>61-70 "</u>	0	1	2	3
<u>71-80 "</u>	0	1	0	1

Media de edad para cada grupo:

<u>GRUPO I</u>	<u>GRUPO II</u>	<u>GRUPO III</u>
<u>33 años</u>	<u>34 años</u>	<u>39 años</u>

VARIEDAD

CLINICA:	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	TOTAL
PLACAS	18	18	18	54
GOTAS	3	2	4	9
INVERTIDA	1	1	0	2
PALMAS	0	1	0	1

Evaluación de los signos y síntomas clínicos al inicio del tratamiento en los 66 pacientes:

	NULO	LEVE	MODERADO	SEVERO
ERITEMA	0	7	39	20
DESCAMACION	0	6	32	28
INFILTRACION	0	6	32	28
ARDOR	58	2	2	4
DOLOR	61	3	0	2
PRURITO	6	18	7	35

EVOLUCION:	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	TOTAL
0 - 1 años	6	4	7	17
2 - 5 "	2	11	9	22
6 -10 "	7	3	4	14
11-20 "	6	3	2	11
21-30 "	1	0	0	1
31-40 "	0	1	0	1

Media de evolución para cada grupo:

GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
7.9 años	6.27 años	4.2 años

De los 66 pacientes desertaron 7: 1 paciente del grupo I, 2 pacientes del grupo II y 4 del grupo III. Por lo tanto los grupos quedaron constituidos de la siguiente manera: 21 pacientes en el grupo I- 20 pacientes en el grupo II y 18 pacientes en el grupo III, dando un total de 59 pacientes.

GRUPO I: MECLOFENAMATO DE SODIO.

Los pacientes del grupo I recibieron Meclofenamato de Sodio 100mg cada 12 hrs. El grupo I eg tuvo constituido por 21 pacientes presentando las siguientes variedades clínicas:

Psoriasis en placas: 17 pacientes
Psoriasis en gotas: 3 pacientes
Psoriasis en ingule: 1 paciente

De estos 21 pacientes 2 tomaron el tratamiento por 1 mes; 7 pacientes lo tomaron por 2 meses y 12 pacientes completaron los 3 meses de tratamiento.

La valoración del eritema, descamación, in-filtración, ardor, dolor y prurito en el grupo I al inicio y al finalizar el tratamiento fué de la siguiente manera:

Pacientes que finalizarón 1 mes de tratamiento con Meclofenamato de Sodio:

* Nulo = N
Leve = L
Moderado = M
Severo = S

*	INICIO				1 MES			
	N	L	M	S	N	L	M	S
ERITEMA	-	-	2	-	-	2	-	-
DESCAMACION	-	-	1	1	-	2	-	-
INFILTRACION	-	1	-	1	1	1	-	-
ARDOR	2	-	-	-	2	-	-	-
DOLOR	2	-	-	-	2	-	-	-
PRURITO	1	1	-	-	1	1	-	-

Pacientes que finalizaron 2 meses de tratamiento con Meclofenamato de Sodio:

*	INICIO				2 MESES			
	N	L	M	S	N	L	M	S
ERITEMA	-	1	6	-	1	4	2	-
DESCAMACION	-	-	2	5	7	4	2	-
INFILTRACION	-	-	3	4	1	5	1	-
ARDOR	5	-	1	1	6	1	-	-
DOLOR	6	1	-	-	7	-	-	-
PRURITO	1	1	-	5	1	4	1	1

Pacientes que finalizaron 3 meses de tratamiento con Meclofenamato de Sodio:

*	INICIO				FINAL			
	N	L	M	S	N	L	M	S
ERITEMA	-	2	4	6	3	3	4	2
DESCAMACION	-	3	5	4	3	6	3	-
INFILTRACION	-	1	8	3	5	6	-	1
ARDOR	9	1	1	1	11	-	1	-
DOLOR	11	1	-	-	12	-	-	-
PRURITO	3	2	2	5	1	6	2	3

Para la valoración final se tomó en cuenta - la evolución de los datos ya ejemplificados en las - tablas anteriores y la proporción de lesiones que - desaparecieron.

De los pacientes tratados con Meclofenamato - de Sodio que concluyeron un mes de tratamiento tu - vieron una mejoría importante del 100% o sea los 2 - pacientes de este grupo.

De los pacientes tratados con Meclofenamato - de Sodio que concluyeron 2 meses de tratamiento hu - bo una remisión del 28.5% (2 pacientes), mejoría im - portante del 28.5% (2 pacientes), mejoría moderada - del 14.2% (1 paciente), mejoría leve del 14.2% (1 pa - ciente) y sin cambios en el 14.2% (1 paciente).

De los pacientes tratados con Meclofenamato - de Sodio que concluyeron los 3 meses de tratamiento - hubo una remisión del 8.3% (1 paciente), mejoría im - portante del 50% (6 pacientes), mejoría moderada de - 16.6% (2 pacientes), mejoría leve del 16.6% (2 pa - cientes) y sin cambio en el 8.3% (1 paciente).

De estos 21 pacientes 2 tenían artritis psor - iásica, los 2 pacientes refirieron mejoría con el - medicamento.

Los efectos colaterales en este grupo de 21 - pacientes fueron: dolor epigástrico en 3 casos, dia - rrea moderada en 1 paciente, pirosis en 1 paciente, - cansancio y somnolencia en otro caso. Debido a su - poca intensidad en ningún caso fué necesario bajar - la dosis.

GRUPO II: PLACEBO.

Los pacientes del grupo II recibieron placebo 1 cápsula cada 12 hrs. El grupo II estuvo constituido por 20 pacientes presentando las siguientes variedades clínicas:

Psoriasis en placas: 16 pacientes
 Psoriasis en gotas: 2 pacientes
 Psoriasis en ingla: 1 paciente
 Psoriasis en palmas: 1 paciente

De estos 20 pacientes 5 concluyeron 1 mes de tratamiento, 3 tomaron 2 meses el tratamiento y 12-pacientes finalizaron los 3 meses de tratamiento.

La valoración del eritema, descamación, infiltración, ardor, dolor y prurito en el grupo II - al inicio y al finalizar el tratamiento fué de la siguiente manera:

Pacientes que finalizarón 1 mes de tratamiento con placebo:

	INICIO				1 MES			
*	N	L	M	S	N	L	M	S
ERITEMA	-	-	4	1	-	2	3	-
DESCAMACION	-	-	3	2	-	2	3	-
INFILTRACION	-	-	3	2	-	3	2	-
ARDOR	5	-	-	-	4	-	1	-
DOLOR	5	-	-	-	5	-	-	-
PRURITO	-	2	1	2	-	2	-	3

* Nulo = N Moderado = M
 Leve = L Severo = S

Pacientes que finalizaron 2 meses de tratamiento con placebo:

*	INICIO				2 MESES			
	N	L	M	S	N	L	M	S
ERITEMA	-	1	2	-	-	-	3	-
DESCAMACION	-	-	3	-	-	2	1	-
INFILTRACION	-	1	2	-	-	1	2	-
ARDOR	3	-	-	-	3	-	-	-
DOLOR	3	-	-	-	3	-	-	-
PRURITO	1	1	-	1	-	3	-	-

*	INICIO				FINAL			
	N	L	M	S	N	L	M	S
ERITEMA	-	1	7	4	1	3	6	2
DESCAMACION	-	1	7	4	1	3	6	2
INFILTRACION	-	1	6	5	1	4	7	-
ARDOR	11	1	-	-	11	1	-	-
DOLOR	11	-	1	-	12	-	-	-
PRURITO	-	4	-	8	-	4	1	7

En la tabla anterior apreciamos la evolución de los 12 pacientes que terminaron 3 meses con placebo.

Para la valoración final se tomaron en cuenta los datos ejemplificados en las tablas anteriores y la proporción de lesiones que desaparecieron.

De los pacientes que recibieron placebo y lo tomaron por un mes, tuvieron mejoría leve del

del 40% (2 pacientes), mejoría importante del 20% (1 paciente) y permanecieron sin cambios el 40% (2-pacientes).

De los pacientes del grupo placebo que tomaron 2 meses el tratamiento, hubo mejoría leve en el 33.3% (1 paciente), permaneciendo sin cambios el 66,6% (2 pacientes).

De los pacientes tratados con placebo que concluyeron 3 meses de tratamiento, la remisión fue de 8.3% (1 paciente), mejoría importante en el 16,6% de los casos (2 pacientes), mejoría moderada de 0%, mejoría leve de 25.8% (3 pacientes) y el 50% se mantuvo sin cambios (6 pacientes), no presentándose empeoramiento.

De los 20 pacientes 1 tenía artritis psoriásica el cual refirió mejoría.

Los efectos colaterales en este grupo de 20-pacientes fueron: Náusea en un paciente y cefálea de moderada intensidad en otro paciente.

GRUPO III: DDS

Los pacientes del grupo III recibieron DDS a dosis de 100mg diarios a excepción de una niña de 5 años que recibió 25mg diarios. Este grupo estuvo constituido por 18 pacientes presentando las siguientes variedades clínicas:

Psoriasis en placas = 14 pacientes
Psoriasis en gotas = 4 pacientes

De los 18 pacientes 1 tomó el tratamiento - por 1 mes, 5 por 2 meses y 12 pacientes lo tomarón- 3 meses.

La valoración del eritema, descamación, in - filtración, ardor, dolor y prurito en el grupo III- al inicio y al finalizar el tratamiento fué de la - siguiente manera:

Pacientes que finalizarón 1 mes de tratamien - to con DDS:

*	INICIO				1 MES			
	N	L	M	S	N	L	M	S
ERITEMA	-	-	-	1	-	1	-	-
DESCAMACION	-	-	1	-	-	1	-	-
INFILTRACION	-	-	-	1	-	-	1	-
ARDOR	1	-	-	-	1	-	-	-
DOLOR	1	-	-	-	1	-	-	-
PRURITO	-	-	3	-	-	1	-	-

Pacientes que finalizarón 2 meses de trata - miento con DDS:

*	INICIO				2 MESES			
	N	L	M	S	N	L	M	S
ERITEMA	-	1	3	1	1	1	3	-
DESCAMACION	-	1	3	1	1	-	4	-
INFILTRACION	-	1	2	2	1	1	3	-
ARDOR	4	-	-	1	5	-	-	-
DOLOR	5	-	-	1	5	-	-	-
PRURITO	-	-	1	4	-	1	1	-

* Nulo = N Moderado = M
 Leve = L Severo = S

Pacientes que finalizarón 3 meses de tratamiento con DDS;

*	INICIO				FINAL			
	N	L	M	S	N	L	M	S
ERITEMA	-	1	7	4	1	5	3	3
DESCAMACION	-	1	3	8	-	6	6	-
INFILTRACION	-	1	5	6	1	8	2	1
ARDOR	11	-	-	1	12	-	-	-
DOLOR	11	-	-	1	12	-	-	-
PRURITO	-	4	1	7	4	5	2	5

Para la valoración final se tomaron en cuenta los datos ejemplificados en las tablas anteriores y la proporción de las lesiones que desaparecieron.

De los pacientes tratados con DDS que concluyeron 1 mes de tratamiento tuvieron mejoría leve en el 100% o sea en un paciente de este grupo.

De los pacientes tratados con DDS que concluyeron 2 meses de tratamiento presentaron mejoría leve de 20% (1 pacientes), sin cambios en el 40% (2-pacientes y empeoramiento en 1 paciente 20%.

De los pacientes tratados con DDS que concluyeron 3 meses de tratamiento, hubo una remisión de 8.3% (1 paciente), mejoría importante de 16.6% (2 pacientes), mejoría moderada de 16.6% (2 pacientes), mejoría leve de 33.3% (4 pacientes), sin cambios en el 16.6% (2 pacientes) y empeoramiento de -

8.3% (1 paciente).

De los 18 pacientes que tomaron DDS 1 tenía artritis psoriásica, el cual no refirió mejoría.

Los efectos colaterales en este grupo de 18 pacientes fueron: cefalea ligera en un paciente, y cianosis peribucal en otra paciente la cual desapareció al suspender el tratamiento 1 semana y ya no la presentó al renudarse el tratamiento.

Los resultados finales se pueden ejemplificar de la siguiente manera:

GRUPO I: MECLOFENAMATO DE SODIO.

	1 MES	2 MESES	3 MESES
# DE PACIENTES	2	7	12
EMPEORAMIENTO	0%	0%	0%
SIN CAMBIOS	0%	14.2%	8.3%
MEJORIA LEVE	0%	14.2%	16.6%
MEJORIA MODERADA	0%	14.2%	16.6%
MEJORIA IMPORTANTE	100%	28.5%	50%
REMISION	0%	28.5%	8.3%

GRUPO II: PLACEBO.

	1 MES.	2 MESES	3 MESES
# DE PACIENTES	5	3	12
EMPEORAMIENTO	0%	0%	0%
SIN CAMBIOS	40%	66%	50%
MEJORIA LEVE	40%	33.3%	25.8%
MEJORIA MODERADA	0%	0%	0%
MEJORIA IMPORTANTE	20%	0%	16.6%
REMISION	0%	0%	8.3%

GRUPO III: DDS.

	1 MES	2 MESES	3 MESES
# DE PACIENTES	1	5	12
EMPEORAMIENTO	0%	20%	8.3%
SIN CAMBIOS	0%	40%	16.6%
MEJORIA LEVE	100%	20%	33.3%
MEJORIA MODERADA	0%	0%	16.6%
MEJORIA IMPORTANTE	0%	0%	16.6%
REMISION	0%	0%	8.3%

Los resultados de los 12 pacientes de cada grupo que concluyeron los 3 meses de tratamiento se ejemplifican como sigue:

	MECLOFENAMATO	PLACEBO	DDS
EMPEORAMIENTO	0%	0%	8.3%
SIN CAMBIOS	8.3%	50%	16.6%
MEJORIA LEVE	16.6%	25.8%	33.3%
MEJORIA MODERADA	16.6%	0%	16.6%
MEJORIA IMPORTANTE	50%	16.6%	16.6%
REMISION	8.3%	8.3%	8.3%

EFECTOS

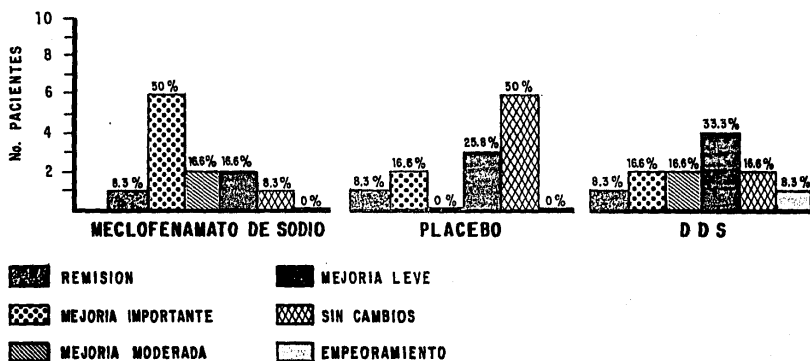
GOLATERALES:	MECLOFENAMATO	PLACEBO	DDS
DOLOR EPIGASTRICO	1 pac.		
DIARREA MODERADA	1 pac.		
PIROSIS	1 pac.		
ASTENIA	1 pac.		
NAUSEAS		1 pac.	
CEFALEA		1 pac.	1 pac
CIANOSIS PERIBUCAL			1 pac

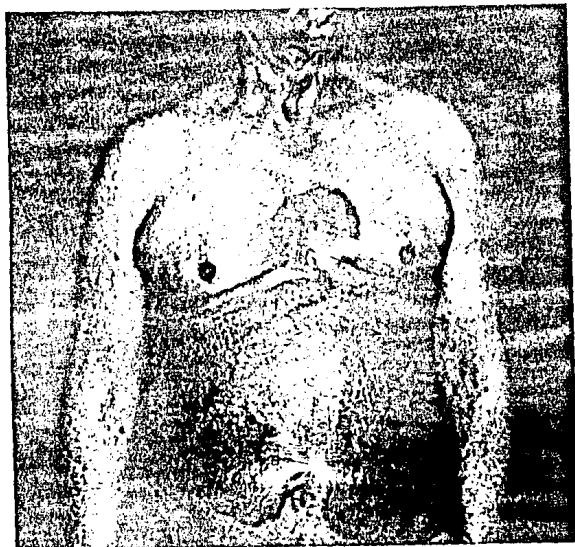
Al finalizar los 3 meses de tratamiento se citó a los pacientes a los 3 meses de haber suspendido el medicamento, a esta cita acudieron 9 pacientes de cada grupo, obteniendo los siguientes datos.

	SIN I	R E C I D I V A S					
	BROTE I	0-15d.	1	2	3	4	5 MES
MECLO-							
FENAMATO	2	-	-	1	3	2	1
PLACEBO	2	1	1	-	2	2	1
DDS	2	1	4	-	2	-	-

ESTUDIO SEMICERRADO COMPARATIVO SIMULTANEO DDS vs. MECLOFENAMATO DE SODIO EN PSORIASIS

VALORACION FINAL

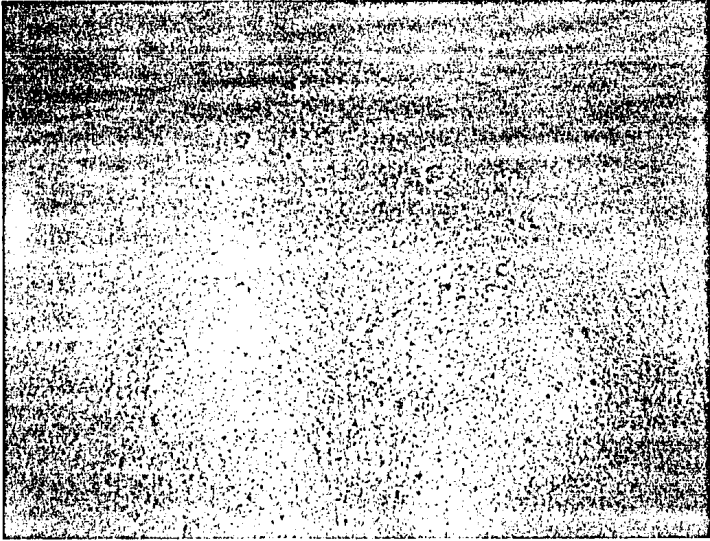




PACIENTE MECLO-
FENAMATO DE SO-
DIO, AL INICIO
DEL TRATAMIENTO

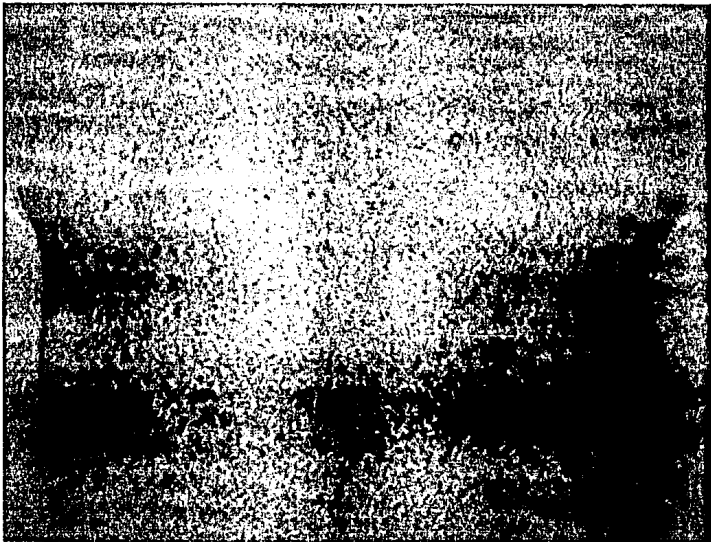


MISMO PACIENTE
A LOS 3 MESES
DEL TRATAMIENTO



PACIENTE CON PLACEBO, AL INICIO DEL TRATAMIENTO. (arriba)

MISMO PACIENTE A LOS 3 MESES DEL TRATAMIENTO. (abajo)

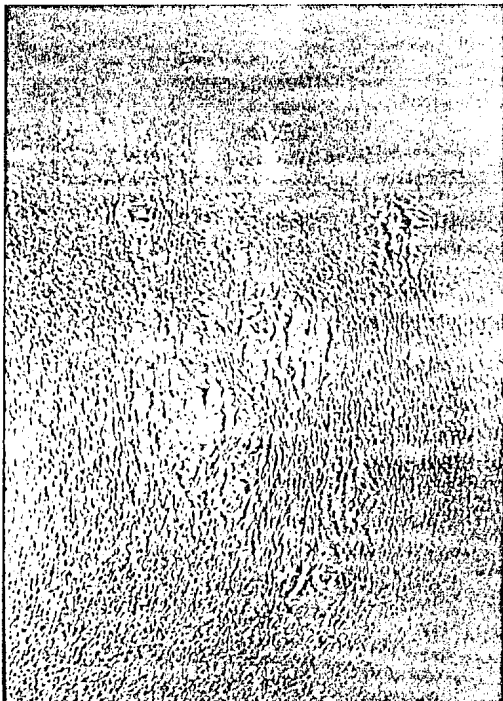




PACIENTE CON -
DDS, AL INICIO-
DEL TRATAMIENTO

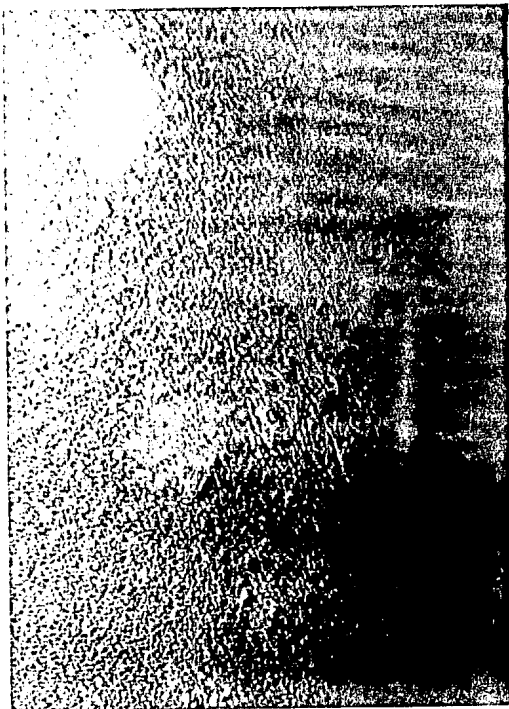


MISMO PACIENTE
A LOS 3 MESES
DEL TRATAMIENTO



PACIENTE CON --
DDS APROXIMACION
DE LAS LESIONES-
AL INICIO DEL TX

MISMO PACIENTE
A LOS 3 MESES
DE TRATAMIENTO.



COMENTARIOS Y CONCLUSIONES:

1. La psoriasis sigue siendo una de las dermatosis más frecuentes en la consulta dermatológica ocupó el 1.2% entre los meses de Abril y Agosto de 1984. En este período se vieron un total de 182 casos de psoriasis, nuestra muestra fué de 66 pacientes constituyendo el 31.3% de los casos.

2. En esta muestra que consideramos representativa, el sexo más afectado fué el masculino en una proporción de 2:1. La edad promedio fue de 33.8 años. Las formas en niños son raras, nosotros encontramos en el 4.5%, iniciándose antes de los 10 años, Farber y Nail reportan un inicio a los 10 años, de 10%. (90)

3. La variedad clínica más frecuente fué la forma clásica en placas en el 81.8% de los casos. Antes de iniciar el tratamiento encontramos en estos pacientes que el eritema era moderado en el 59.9% y severo en el 30.3%, la descamación se encontró moderada en el 48.4% de los casos y severa en el 42.5%, la infiltración moderada de 48.4% y severa en el 42.5%. El prurito fué severo en un 53% y leve en un 27.2%. La presencia de prurito en 90% de los pacientes nos da una cifra bastante elevada, estando de acuerdo con algunos autores que mencionan que el prurito no es raro en la psoriasis. (68) La evolución promedio fué de 6.1 años. En nuestro medio se reporta a la Artritis psoriásica como excepcional, nosotros la encontramos en el 7.9% de los casos, lo cual lo consideramos bastante significativo.

4. En todos los casos la biopsia ratifico el diagnóstico clínico de psoriasis, siendo datos importantes para el diagnóstico histológico de psoriasis: Hiperqueratosis paraqueratósica, Microabscesos de Munro-Sabouraud, ausencia de granulosa, acantosis a expensas de los procesos interpapilares, adoptando la forma de mazos, enlongación y edema papilar. Aunque la biopsia no es indispensable ante un caso típico de psoriasis.

5. Los tres grupos de nuestro estudio presentaron características semejantes, tanto al inicio como al final de la valoración; iniciaron 22 pacientes en cada grupo terminando la valoración 12 pacientes. Predominando en todos la variedad en placas, la edad fué similar en los tres grupos con una media de 33, 34 y 39 años. La media de evolución fué de 4.2, 6.7 y 7.9 años en cada grupo.

6. En el grupo tratado con DDS hubo mejoría discreta al mes de tratamiento y a los 3 meses se observo remisión de 8.3%, con mejoría moderada a importante de 33.2%, leve de 33.3% y sin cambios en el 11.8% con empeoramiento de 8.3%.

7. En el grupo tratado con Meclofenamato de Sodio hubo mejoría importante al mes de tratamiento, a los 3 meses de tratamiento se vió una remisión de 8.3%, mejoría moderada a importante en el 66.6%, mejoría leve en el 16.6%, sin cambio en el 8.3% y ningún paciente empeoro.

8. En el grupo de placebo se observó discreta mejoría al mes de tratamiento, al final se vió -

se vio remisión de 8.3%, mejoría moderada a importante de 16.6%, leve de 25.8% y sin cambio en 50% ; no presentando empeoramiento.

9. De acuerdo a los resultados anteriores se puede concluir que los medicamentos utilizados ninguno es 100% efectivo en el tratamiento de la psoriasis. El placebo, DDS y Meclofenamato de Sodio - tubieron una acción antipsoriásica similar dando el 8.3% de remisión. El Meclofenamato de Sodio mostro superioridad frente al placebo y la DDS en el grado de mejoría de moderada a importante siendo de 66% - pero esta fué muy baja con placebo 16.6% y de 33.2% con DDS. Estos resultados son concordantes con los de Ellis que obtuvo 50% de mejoría importante a moderada, pero en desacuerdo con Paller que no obtuvo ningún cambio en un estudio doble ciego. (80,246)

10. El porcentaje de pacientes que no presentaron cambios con Meclofenamato de Sodio y con DDS - fué significativamente menor al de el placebo.

11. Los resultados del Meclofenamato de Sodio y DDS son superiores frente al placebo. Los - aparentes buenos resultados del primer medicamento - sobre el segundo podían discutirse ya que en general la psoriasis cursa con remisiones espontáneas - en 39% (90) y con diferentes tratamientos se han en - contrado mejoras hasta de 60% (63,223,331) lo que - puede atribuirse al azar.

12. Los efectos colaterales del Meclofenamato de Sodio fueron escasos y leves siendo: dolor epigástrico, diarrea, pirosis y astenia, no amerita-

rón la suspensión del medicamento. Con DDS un solo paciente presento cianosis peribucal, que obligó a suspender el medicamento pero al reinstalarlo no se presento ningun problema.

13. Mediante al presente trabajo se puede concluir que el Meclofenamato de Sodio y la DDS son una opción más en el tratamiento de la psoriasis. Siendo necesario evaluar estas drogas a mayor plazo ya que las recidivas se presentaron en el 77.7% en los 3 grupos de pacientes, que regresaron a control entre 3 y 5 meses después.

14. Los tratamientos clásicos a base de queratolíticos y reductores siguen siendo la primera opción en el tratamiento de la psoriasis. Solo en casos muy rebeldes se puede recurrir al Meclofenamato de Sodio o a la DDS.

BIBLIOGRAFIA:

1. ABEL, E.; Cox, A.; Farber, E.: Epidermal dystrophy and actinic keratoses in psoriasis patients following oral psoralen photochemotherapy: Follow up study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 7:333-340, 1982.
2. ABRAHAMS, J.; McCarthy, J.T.; & Sanders, S.: 101-cases of exfoliative dermatitis. *Arch. Derm.*, 87: 96-99, 1963.
3. ANDERSON, R.; Voorhees, J.: Metabolic aspects of psoriasis: the basis for specific therapy. *Postgrad. Med.*, 67:135-149, 1980.
4. ARGYRIS, T.: Kinetics of regression of epidermal hyperplasia in the skin of mice following abrasion. *Am. J. Pathol.*, 88:575-580, 1977.
5. ARGYRIS, T.: Epidermal growth and ribosomal RNA-accumulation in regenerating mouse epidermis following abrasion. *J. Invest. Dermatol.*, 70:267--271, 1978.
6. ASHTON, R.; Andre, P.; Lowwe, N.; Anthralin: Historical and current perspective. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 9:173-192, 1983.
7. ATHERTON, D.; Wells, R.; Laurent, M.: Razoxane - (IGRF 159) in the treatment of psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 102:307-317, 1980.
8. BAKER, H.; Ryan, T.: Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Brit. J. Derm.*, 80:771-793, 1968.
9. BAKER H.; Dahl, M.: Metretrexate and the liver. - *Br. J. Derm.* 81:465-467, 1969.
- 10 BAKER, H.: Intermittent high dose oral methotrexate therapy in psoriasis. *Br. J. Derm.* 82:65-70, 1970.
- 11 BAKER, H.: In psoriasis. *Proc. 2nd Int. Sympos.*-

- Ed. Farber E.M. and Cox A.J. New York, Yorke me
dical Books, p.235, 1977.
12. BARBER, H.: Pustular psoriasis of the extremit
es. In IX^e Congr s International Dermatologie, -
Budapest, 2:665-671, 1935.
 13. BARBER, H.: Psoriasis. Brit. med. J., 4647:219-
223, 1950.
 14. BAR-ELI, M.: Monocyte function in psoriasis. J.
Invest. Dermatol., 73:147-149, 1979.
 15. BAUGHMAN, R.; Sobel, R.: Emotional factors in -
psoriasis: Recent findings, in psoriasis. Proc.
2nd Int. Sympos. Ed. Farber E.M. and Cox A.J. -
New York, Yorke medical Books, p.180-188, 1977.
 16. BAZIN, E.: Le ons th oriques sur les affections
g n riques de la peau. Paris, Delahaye, 1862.
 17. BECHET, E.: Psoriasis a brif historical review.
Arch. Derm. Syph. 33:327, 1936.
 18. BECKMAN, G.; Beckman, L.; Lind n, S.: Association
between psoriasis an the alfa₁-antitrypsin defi
ciency gene Z. Acta Der. Venerol., 60:163-164,
1980.
 19. BELMONT, A.: Dapsone-induced nephrotic ayndrome.
JAMA., 200:262-265, 1967.
 20. BERGE, G.: Liver biopsy in psoriasis. Br. J. -
Derm., 82:250-256, 1970.
 21. BERGSTRESSER, P. ; Sedgwick, J.; Hurd, E.: Neu-
trophil function in psoriasis: Increased adhe -
rence and enhanced superoxide generation, in -
Beuter E.H. (ed): Autoimmunity in psoriasis, to
be published.
 22. BERNSTEIN, J.; Lorincz, A.: Sulfonamides and -
sulfones in dermatologic therapy. Int. J. Derma
tol., 20 (2): 81-88, 1981.
 23. BEUTNER, E.: Immunofluorescence findings on stru

- tum corneum antibodies, antigens and their reactions in vitro and in vivo as related to repair and psoriasis, in Beutner, E.H.(ed): Autoimmunity in psoriasis, to be published.
24. BEYLOT, C.; Bioulac, P.; Julien, B.: Psoriasis-pustuleux généralisé du nourrisson et de l'enfant. A propos de 8 cas. *Ann. Derm. Syph.*, 100: 121-140, 1973.
 25. BEYLOT, C. ; Bioulac, P.: Erythrodermie psoriasiforme néo-natale chez le frère et la sœur. - *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 81:450-451, 1974.
 26. BILLINGHAM, R.; Silvers, W.: Transplantation & cutaneous genetics. *J. Invest. Dermatol.*, 60: - 509-515, 1973.
 27. BIOULAC, P.: Le psoriasis pustuleux généralisé de l'enfant et du nourrisson. Thèse longue bibli., ronéot., bordeaux, 1973.
 28. BJERKE, J.; Krogh, H.; Matre, R.: Characterization of mononuclear cell infiltrates in psoriatic lesions. *J. Invest. Dermatol.*, 71:340-343, - 1979.
 29. BLACKMAN, H.; Peck, G.; Olsen, T.: Blepharoconjunctivitis: A side-effect of oral 13-cisretinoic acid therapy for dermatologic diseases. *Ophthalmology.*, 86:753-759, 1979.
 30. BOER, J.; Surmond, D.: Combined UVB phototherapy and low dose oral retinoid Ro 10-9356 for psoriasis responding inadequately to UVB alone, in Orfanos, C.; Braun-Falco, O.; Farber, E., ed. *Retinoid- advances in basic research and therapy*. Berlin, Springer-Verlag, p.439-442, 1981.
 31. BRAUN-FALCO, V.; Burg, G.; Farber, E.: Psoriasis Eine fragebogen studie bei 536 patienten. *Munch. Med. Wochenschr.*, 114:1105-1110, 1972.

32. BRAUN-FALCO, O.; Christophers, E.: Structural aspects of initial psoriatic lesions. Arch. Dermatol. Forsch., 251:95-110, 1974.
33. BRAUN-FALCO, O.; Scherer, R.: Immunoinflammatory phenomena in psoriasis, in: Beutner E.H. (ed): - Autoimmunity in psoriasis, to be published.
34. BRAUN-FALCO, O.; Schmoeckel, C.: The dermal inflammatory reaction in initial psoriatic lesions. Arch. Dermatol. Res., 258:9-16, 1977.
35. BRAVERMAN, I.; Cohen, I.; O'Keefe, E.: Metabolic and ultrastructural studies in a patient with pustular psoriasis (Von Zumbusch). Arch. Derm., 105(2): 40-46, 1972.
36. BRAVERMAN, I.; Sibley, J.: Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis. J. Invest. Dermatol., 74:251, 1980.
37. BRAVERMAN, I.; Yen, A.: Ultrastructure of the human dermal microcirculation. II. The capillary loops of the dermal papillae. J. Invest. Dermatol., 68:44-52, 1977.
38. BREATHNACH, S.; Carrington, P.; Black, M.: Leukocyte migration and phagocyte function in psoriasis. Br. J. Dermatol., 102:728-729, 1980.
39. BREWERTON, D.: HLA-27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. Lancet., 1:956-957, 1974.
40. BRIGGAMAN, R.; Wheeler, C.: Nude mouse-human skin graft model. III. Studies on generalized psoriasis. J. Invest. Dermatol., 74:262, 1980.
41. BUREAU, H.; Barriere, H.: Pustulose généralisée à début néonatal et récidivante. Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 75:735-736, 1969.
42. BURKS, J.; Montgomery, H.: Histopathologic study of psoriasis. Arch. Derm. Syph., 48:479, 1943.

43. BUZACOUX, J.: Contribution á l'etude du psoriasis pustuleux. Thèse, ronéot., Paris. 1965.
44. CATALANO, P.: Dapsone agranulocytosis. Arch. Dermatol., 104:675, 1971.
45. CAZENAVE,; Schedel.: Abrégé pratique des maladies de la peau, d'après les auteurs les plus estimés et surtuot d'après les documens dans les leçons cliniques de M. le D'Biectt. Paris, Bichet 1833.
46. CHALMER, R.; Ead, R.: Guttate psoriasis glomerulonephritis and streptococcal infection. Arch. Dermatol., 119: 956, 1983.
47. CHAPMAN, R.; Finn, O.: An assessment of high & low temperature tars in psoriasis. Br. J. Dermatol., 94:71-74, 1976.
48. CHAPMAN, H.; Vavrin, Z.; Hibbs, J.: Modulation of plasminogen activator secretion by activated macrophages: Influence of serum factors and correlation with tumoricidal potential. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 76:3899-3903, 1979.
49. CHAPMAN, H.; Vavrin, Z.; Hibbs, J.: Coordinate response of macrophage procoagulant and fibrinolytic activity to endotoxin: Identification of plasminogen activator inhibitor and two pathways of plasmin formation by macrophages. Submitted for publication.
50. CHOPRA, D.; Flaxman, B.: Comparative proliferative kinetics of cells from normal human epidermis and benign epidermal hyperplasia (psoriasis) in vitro. Cell tissue Kinet., 7:69-76, 1974.
51. CHORAZAK, T.; Pietrzykowska, A.; Smigla, A.: -- Contributions au diagnostic du psoriasis de muqueuses. Ann. Derm. Syph., 91:391-401, 1964.
52. CHRISTMAN, J.; Silverstein, S.; Acs, G.: Plasm

- nogen activators, in Barret A.J. (ed.): Proteinases in Mammalian cells and tissues. Amsterdam, North-Holland Publishing Co., 1977, chap. 2, pp. 91-149.
53. CHURCH, R.: The prospect of psoriasis. *Br. J. Derm.*, 70:139-145, 1958.
54. CLOT, J.: Evaluation of lymphocytes subpopulations and T-cell functions in psoriasis. *Clin.-Immunol. Immunopathol.*, 9:389-397, 1978.
55. CLOT, J.; Guilhou, J.; Andary, M.: T lymphocyte subpopulations in peripheral blood of patients with psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 74:446, -1980.
56. COLE, R.: A molecular mechanism for the action of psoralens. Biological consequences of psoralens-DNA cross-links. *J. Invest. Derm.*, 56:253-259, 1971.
57. COLLINS, K.; Stark, G.: Aspartate transcarbamylase. Interaction with the translation state analogue n-(phosphomacetyl)-L-aspartate. *J. Biol. Chem.*, 246:6599-6605, 1971.
58. CORMANE, R.; Hunyadi, J.; Hamerlinck, F.: The role of lymphoid cells and polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of psoriasis. *J. Dermatol.*, 3:247-259, 1976.
59. CORRAL DEL, P.: Psoriasis corticoestropéada. Análisis de 40 casos. Tesis. Centro Dermatológico Pascua. México, 1979.
60. CORRALES-PADILLA, H.: Diamino difenil sulfona en el tratamiento de la psoriasis. *Dermatología Rev. Mex.*, X (3): 1966.
61. COX, A.: Mast cells in psoriasis, in Farber E. & Cox, A. (ed): Psoriasis, Proc. of 2nd Int. Symp. p. 36-43, 1971.

62. COX, A.; Wilson, W.: Histologic variations in lesions of psoriasis. Arch. Derm., 106:503, 1972.
63. CRUTCHER, N.; Rosenberg, W.; Belen, p.: Oral nystatin in the treatment of psoriasis. Arch. Dermatol., 120 (4): 435-436, 1984.
64. CRIPPS, D.; Lowe, N.: Photochemotherapy for psoriasis and remission times. Psoralens and UVA - and combined photochemotherapy with antralin. - Clin. Exp. Dermatol., 4:447-483, 1979.
65. DAWSON, T.: Tongue lesions in generalized pustular psoriasis. Brit. J. Derm., 91:419-424.
66. DEGOS, R.; Civatte, J.; Arrouy, M.: Psoriasis et psoriasis pustuleux á type d'erythéme annulaire centrifuge (3 cas). Bull. Soc. franç. Derm. Syph., 73:356-358, 1966.
67. DEGOS, R.; Civatte, J.; Bellaich, S.: Pustulose récidivante. Ann. Der. Syph., 94:404-405, 1967.
68. DEGOS, R.; Civatte, J.; Belaich, S.: Psoriasis, en Dermatologie, Flammarion Médecine-Sciences. Paris. p. 145-164, 1981.
69. DEGOS, R.; Lotart-Jacob, E.; Drand, J.: Psoriasis pustuleux généralisé. Bull. Soc. franç. Derm Syph., 60:449-450, 1953.
70. DeGOWEN, R.: Review of therapeutic and hemolytic effects of dapsone. Arch. Intern. Ned., 120:224 1964.
71. DE PANFILLIS, G.; Allegra, F.: Immunohistochemical study of dermal cell population in psoriatic skin. Acta Derm. Venereol. (Suppl)., 87:22426, - 1979.
72. DEVERGIE.: Traité pratique des maladies de la peau. Paris, Masson, 1857.
73. DOYLE, J.; Perry, H.; Rubin, J.: Treatment of psoriasis with n-phosphomacetyl-2-aspartate. J.

- Am. Acad. Dermatol., 10(1):21-24, 1984.
74. DRESNER, A.: Multicenter studies with sodium meclofenamate (Meclomen) in the United States and Canada. *Cur. Ther. Res.*, 23(4): supp., 1978.
 75. DURHAM, G.; & Morgan, J.: A 7 year follow-up study of ninety patients with psoriasis. *Br. J. Derm.*, 91:7-11, 1974.
 76. EARHART, R; De Conti, K.; Rubin, J.: Response of psoriasis to n-phosphomacetyl-L-aspartate. *Lancet.*, 1:1257-1258, 1981.
 77. EBERL, R.: European studies of sodium meclofenamate (Meclomen) in long-term treatment. *Cur. Ther. Res.*, 23(4): supp., 1978.
 78. EHANN, C.; Voorhees, J.: International studies of the efficacy of etretinate in the treatment of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 6:692-696, 1982.
 79. EICHENBERGER VON, H.: Erfahrungen an der Dermatologischen klinik Zürich mit der Behandlung nach Ingram bei Psoriasis. *Dermatologica.*, 135:223-237, 1967.
 80. ELLIS, C.; Voorhees, J.: Meclofenamate (Meclomen) therapy of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol* 8(5):759-760, 1983.
 81. ELLIS, R.: Vascular patterns of skin, in Montagna, W. Ellis, R. (eds): *Blood Vessels and Circulation*. New York, Pergamon Press. p.20-37, 1961.
 82. ENJOLRAS, O.: Psoriasis. *Encycloédie Méd-Chir.*, 12310, A 10-32, 1976.
 83. EPSTEIN, J.; Farber, E.; Nall, L.: Current status of oral PUVA therapy for psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1:106-117, 1979.
 84. EPSTEIN, E.; Ugel, A.; Betherda, E.: Effects of topical mechlorethamins on skin lesions of psoriasis.

- riasis. Arch. Dermatol., 102:504-506, 1970.
85. FARBER, E.; Abel, E.; Charuworn, A.: Recent advances in the treatment of psoriasis. J. Am. Dermatol., 8:311-321, 1983.
86. FARBER, E.; Abel, E.; Cox, a.: Long-term risks of psoralen and UVA therapy for psoriasis. Arch. Dermatol., 119(5):426-431, 1983.
87. FARBER, E.; Epstein, J.; Nall, L.: Current status of oral PUVA therapy for psoriasis: Eye protection revision. J. Am. Acad. Dermatol., 6:851-855, 1982.
88. FARBER, E. : Psoriasis: A questionnaire survey of 2,144 patients. Arch. Dermatol., 98:248-259, 1968.
89. FARBER, E.: Introduction: some unanswered questions about psoriasis, in Psoriasis Proc. of the 2nd Int. Symp. Ed. Farber, E.M.; Cox, A.J.- New York, Yorke Medical Books, 1977, p.27-35.
90. FARBER, E.; Nall, M.: The natural history of psoriasis in 5,600 patients. Dermatologica., 148: 1-18, 1974.
91. FARBER, E.; Van Scott, E.: Psoriasis: in Dermatology in General Medicine; Fitzpatrick, T.; Eisen, A.; Wolff, K.; Freedberg, I.; Austen, K.F.: Second Edition. McGraw-Hill Book Company. New York, ...; chap. 26, 233-247, 1979.
92. FEINGOLD, D.: Antimicrobial chemotherapeutic agents: The nature of their action and selective toxicity. N. Engl. J. Med., 269:900, 1963.
93. FLEICHMAJER, R.; Blumenkrantz, N.: Fraction of glycosaminoglycans from psoriatic skin. J. Invest Dermatol., 55:274-276, 1970.
94. FLORIN-CHRISTENSEN, A.; Anti-gamma-globulin factors in psoriasis. Dermatologica., 149:220-224, 1974.

95. FONTAN, B.; Bonafe, J.; Mootti, J.: Toxic effects of the aromatics retinoids etretinate. Arch Dermatol., 119(3):187-188, 1983.
96. FRANÇON, F.: Rhumatisme chronique psoriasique. J. Méd. Chir. prat., 116:162-176, 1945.
97. FRAKI, J.; Djupsund, B.; Hopsu-Havu, V.: Plasminogen activators of psoriatic scale extracts: Separation of two plasminogen activators by isoelectric focusing. Arch. Dermatol. Res., 261: 259-266, 1978.
98. FRAKI, J.: Polymorphonuclear leukocyte functions Clin. Res., 29:282 A, 1981.
99. FRAKI, J.; Hopsu-Havu, V: Human skin proteases. Arch. Dermatol. Res., 256:113-126, 1976.
100. FRELINGER, J.: Mouse epidermal Ia molecules have a bone marrow origin. Nature., 282:321-323, 1977.
101. FRITSCH, P.; Hönigsmann, H.; Jaschke, E.: Augmentation of oral methoxalen-photochemotherapy with an oral retinoic acid derivate. J. Invest. Dermatol., 70:178-182, 1978.
102. FYRAND, O.: Studies on fibronectin in the skin. I. Indirect immunofluorescence studies in normal human skin. Br. J. Dermatol., 101:263-270, 1979.
103. FYRAND, O.: Studies on fibronectin in the skin: VI. Intraepidermal depositions in vulgar psoriasis, lupus erythematosus, bullous pemphigoid, and dermatitis herpetiformis. Acta Derm. Venereol., 60:393-398, 1980.
104. GALOSI, A.; Pullmann, H.; Steigleder, G.: Abnormal epidermal cell proliferation on the elbow in psoriatic and normal skin. Arch. Dermatol.-Res., 267:105-107, 1980.
105. GANOR, S.: Skin cancer in psoriatics treated -

- with nitrogen mustard. J. Am. Acad. Dermatol., 9(1):164, 1983.
106. GARA, A.: Deficient cholesterol esterifying ability of lesions-free skin surface in psoriatic individuals. J. Invest. Dermatol., 43:559-564, 1964.
107. GARRELS, J.: Computer-analyzed two-dimensional gel electrophoresis of proteins. Trends in Biochem. Sci., 5:281-283, 1980.
108. GAY, S.: Immunohistochemical demonstration of basement membrane collagen in normal human skin and in psoriasis. J. Cut. Pathol., 6:91-95, 1979.
109. GELFANT, S.: The cell cycle in psoriasis: A re appraisal. Br. J. Dermatol., 95:577-590, 1976.
110. GUILHOU, J.: Immunological aspects of psoriasis IV. Presence of circulating immune complexes in patients before and after PUVA therapy; correlations with T-cell markers. Br. J. Dermatol. 102:173-178, 1980.
111. GUILHOU, J.: Immunological aspects of psoriasis I. Immunoglobulins and anti-IgG factors. Br. J. Dermatol., 94:501-507, 1976.
112. GLAZER, S.; Roenigk, H.; Yokoo, H: A study of potential hepatotoxicity of etretinate used in the treatment of psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol., 6:683-687, 1982.
113. GLINSKI, W: Defective function of T lymphocytes in psoriasis. J. Invest. Dermatol., 70:105-110 1978.
114. GLINSKI, W.: Cell-mediated immunity (CMI) in psoriasis. Arch. Immunol. Ther. Exp., 26:755-760, 1978.
115. GOMMANS, J.: Studies on the plasma membrane of

- normal and psoriatic keratinocytes. I. Preparations of material and morphological characterization. Br. J. Dermatol., 101:407-413, 1979.
116. GORDON, M.; Johnson, W.; Burgoon, C.: Sistopathology and histochemistry of psoriasis. II. - Dynamics of lesions during treatment. Arch. Pathol., 84:443-450, 1967.
117. GORDON, M.; Johnson, W.: Histopathology and histochemistry of psoriasis. Arch. Derm., 95:402 1967.
118. GORDON, M.; Johnson, W: Histopathology and histochemistry of psoriasis, The active lesion & clinically normal skin. Arch. Dermatol., 95:44 402-407, 1967.
119. GOSPODAROWIGS, D.: Do plasma and serum have different abilities to promote cell growth? Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 77:2726-2730, 1980.
120. GRABAR, P.: Hypothesis. Auto-antibodies and immunological theories an analytical review. Clin Immunol. Immunopathol., 4:453-466, 1975.
121. GRACIANSKY, P.; Larregue, M.; Katz.: Symptômes radiologiques initiaux retentissement ostéo-articulaire dans le psoriasis. Ann. Med. Interne. 124:377-381, 1973.
122. GRAHAM, W.: Adverse effects of dapsone. Int. J. Dermatol., 14:494, 1975.
123. GREAVES, M.: Prostaglandins and dermatology. J R. Physicians Lond., 16:219-225, 1982.
124. GREENGARD, P.: Water-soluble vitamins. In: The Pharmacologic Basis of therapeutics 4th ed, Edited by Goodman LS, Gilman, A. New York, Macmillan, 1970, p.1652-1656.
125. GROVE, G.L.: Epidermal cell kinetics in psoriasis. Int. J. Dermatol., 18:111-122, 1979.

126. GROVE, G.: Proliferative response to fluid injection in psoriatic and normal human epidermis. *Br. J. Dermatol.*, 102:281-284, 1980.
127. GROSS, W.: Lymphocyte activation by streptococcal antigens in psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 97:529-536, 1977.
128. GRUNENBERG, T.: Psoriasis and pregnancy. *Der Hautarzt.*, 3:155-160, 1952.
129. GUILHOU, J.: Immunologic aspects of psoriasis: II. Dissociated impairment of thymus-dependent lymphocytes. *Br. J. Dermatol.*, 95:295-301, 1976.
130. HALL, R.; Peck, G.; Lawley, T.: Detection of IgA immune complexes in patients with psoriasis. *Clin. Res.*, 29:597 A, 1981.
131. HALPRIN, K; Fiskul, K; Ohkawara, A: Blood levels of methotrexate and treatment of psoriasis. *Arch. Derm.*, 103:243-249, 1971.
132. HAMMARSTROM, S.; Hamberg, M.; Samuelsson, B.: Increased concentrations of nonesterified arachidonic acid, 12-L-hydroxy 5,8,10,14-eicosate traenoic acid, prostaglandin E₂, and prostaglandin F₂ in epidermis of psoriasis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 72:5130-5134, 1975.
133. HARDY, A.: *Traité des maladies de la peau*. Paris, Bailliére, 1886.
134. HARKONEN, M; Hopsu-Havu, V.; Raji, K.: Cyclic-adenosine monophosphate, adenylyl cyclase and cyclic nucleotide phosphodiesterase in psoriatic epidermis. *Acta Derm. Venereol.*, 54:13-18, 1974.
135. HARWELL, W.: Quinidins-induced psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 9(2):278, 1983.
136. HEBRA, F.: *Diseases of the skin*. London New Sydenham Soc. London. Vol.II, 1868. p.11.

137. HEISKELL, C.: Serum profiles in psoriasis and arthriti^s. Arch. Dermatol., 85:64-71, 1962.
138. HELLGREN, L.: Psoriasis: A statistical, clinical and laboratory investigations of 255 psoriatics and matched healthy controls. Acta Derm. - Venereol., 44:191-207, 1964.
139. HELLGREN, L.: Psoriasis di prevalence in sex, age and occupational groups in total populations in Sweden: Stockholm, Almgrist & Wiksell, - p.19, 1967.
140. HELLIER, F.; Whitefield, M.: The treatment of psoriasis with triacetoxyanthracens. Br. J. - Dermatol., 79:491-496, 1967.
141. HENRICHSEN, L.; Zachariae, H: Pustular psoriasis and arthritis in congenital psoriasiform erythrodermal. Dermatologica, 144:12-18, 1972.
142. HILTI, G.: Vascular phenomena diagnostic of latent psoriasis. Br. J. Dermatol., 76:503-510 1964.
143. HUBBARD, W.: Hypothesis: Alpha-2-macroglobulin enzyme complexes as suppressors of cellular activity. Cell. Immunol., 39:388-394, 1978.
144. HUFF, T.: Cultivation and characterization of macrophages from murine embryonic skin. Are they Langerhans cells? Cell. Immunol., 55:406-419, 1980.
145. HUNYADI, J.: Suppressor function of peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis vulgaris. J. Invest. Dermatol., 75:217-218, 1980.
146. HURIEZ, CL.; Agache, P.; Bombart, M: Psoriasis pustuleux généralisé. Bull. Soc. franç. Derm.-Syph., 70:750-751, 1963.
147. INGRAM, J.: Pustular psoriasis. In IX^e Congrès

- International Dermatologie, Budapest. 2:671-673, 1935.
148. JABLONSKA, S.: Immunology of psoriasis. Arch.-Dermatol. Res., 264:65-71, 1979.
 149. JABLONSKA, S.: Immunofluorescence studies of psoriatic scales and induced psoriatic lesions (Koebner phenomenon), in Beutner E.H. (ed): Autoimmunity in psoriasis, to be published.
 150. JANULA, J.; Novotny, F.: Zur statistischen Erforschung der psoriasis. Der Hautarzt., 16:241-246, 1965.
 151. JOHNSOL, R.; Iouye, T.; Galdin, A.: Antitumor activity of N-(phosphomacetyl-L-aspartic acid), transition-state inhibitor of aspartate transcarbamylase. Cancer Res., 36:2720-2725, 1976.
 152. JONES, E.: In psoriasis. Proc. 2nd Int. Sympos Ed. Farber, E. & Cox, A., New York, Yorke medical Books, p.440-442, 1977.
 153. JONES, E.; Epinette, W.; Hackney, V.: Treatment of psoriasis with oral Mycophenolic acid. J. Invest. Derm., 65:537-541, 1975.
 154. JOSHI, R.: Acute myelomonocytic leukemia after raxoxane therapy. Lancet., 2:1343-1344, 1981.
 155. JUHLIN, L.: Ultraviolet light inhibition of oriented fibrin formation in psoriasis. Br. J. Dermatol., 99:353-356, 1978.
 156. JUPE, D.; Nigtlingle, H.: Leukapheresis for the treatment of psoriasis. Arch. Dermatol., 119:630, 1983.
 157. JURR, B.; Hermans, J.: Comparison of phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA) for clearing and maintenance therapy of psoriasis. Arch. Dermatol., 120:52-57, 1984.
 158. KAHN, A.; Grant Peterkin, G.; Mitchell, P.: Ju

- venil generalized pustular psoriasis. A report of 5 cases and review of the literature. Arch. Derm. Syph., 105:67-72, 1972.
159. KAMER, G.: Psoriatic arthritis: A clinical, immunologic and HLA study of 100 patients. Semin. Arthritis Rheum., 9:75-97, 1979.
160. KAMM, J.: Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. J. Am. Acad. Dermatol., 6:652-659, 1982.
161. KARSH, J.: Immune complexes in psoriasis with & without arthritis. J. Rheumatol., 5:314-319, 1978.
162. KEEFE, E.; Braverman, I.: Annulus migrans. Identical lesions in pustular psoriasis, Reiter's disease and geographical tongue. Arch. Derm., 107:240-244, 1973.
163. KEEFER, R.: Azarabina therapy for psoriasis. Arch. Derm., 111:853-856, 1975.
164. KEFALIDES, N.: Basement membranes: Structural and biosynthetic considerations. J. Invest. Dermatol., 65:85-92, 1975.
165. KIKINDJANIN, V.; Milakov, J.: Serum immunoglobulin and complement levels in patients with psoriasis vulgaris. Allerg. Immunol., 22:143-146, 1976.
166. KING, C.: Is the stratum corneum of uninvolved psoriatic skin abnormal? Acta Derm. Venereol. (suppl.85), 59:95-100, 1979.
167. KRAGBALLE, K.; Herlin, T.: Benaxoprofen improves psoriasis, a double-blind study. Arch. Dermatol., 119:548-552, 1983.
168. KROGH, H.; Tonder, O.: Immunoglobulins and anti immunoglobulin factors in psoriatic lesions. Clin. Exp. Immunol., 10:623-634, 1972.

169. KRUEGER, G. : A role for humoral factors in psoriasis. (Submitted for publication).
170. KRUEGER, G.: Psoriasis: Current concepts of its etiology and pathogenesis, in Dobson, R.L. Thiers, B.H.; editors: Year book of dermatology Chicago, 1981, Year Book Medical Publishers, - Inc., pp. 13-70.
171. KRUEGER, G.: Mononuclear cell products in cell proliferation, in: Proc. Symp. on Biol. & Mang. of Surg. Wounds, to be published.
172. KRUEGER, G.; Chambers, D.; Shelby, J.: Involved and uninvolved skin from psoriatic subjects. - Are they equally diseased? Assessment by skin-transplanted to congenitally athymic mice. Submitted for publication).
173. KRUEGER, G.: The Koebner and reverse Koebner - reaction in psoriasis; interrelations and correlations with serum factor. Clin. Res., 29:603 A, 1981.
174. KRUEGER, G.: Inflammatory and immune cell function in psoriasis: II. Monocyte function, lymphokine production. J. Invest. Dermatol., 71:-195-201, 1978.
175. KRUEGER, G. ; Hill, H.; Jederberg, W.: Inflammatory and immune cell function in psoriasis a - subtle disorder. I. In vivo and in vitro survey J. Invest. Dermatol., 71:189-194, 1978.
176. KRUEGER, G.; Jederberg, W.: Mononuclear cell - function and its relative potential en the pathogenesis of psoriasis, in: Proc. Symp. Biol. & mang. of Surg. Wounds, to be published.
177. KRUEGER, G.; Jederberg, W.: Alteration of HeLa cell growth equilibrium by supernatants of peripheral blood mononuclear cells from normal and

- psoriatic subjects. J. Invest. Dermatol., 74:-
148-153, 1980.
178. KRULING, L.: Histocompatibility (HLA) antigens
in psoriasis. Arch. Dermatol., 111:857-860, -
1975.
179. KUNIN, C.; Finland, M.: Clinical pharmacology-
of the tetracyclics antibiotics. Clin. Pharma-
col. Ther., 2:51, 1961.
180. LAKSHMIPATHI, T.; Gould, P.; Mackenzie, L.: -
Photochemotherapy in the treatment of psoriasis
Br. J. Dermatol., 96:587-594, 1977.
180. LANGNER, A.: Role of neutrophil chemotaxis in-
psoriasis. Cutan. Immunopathol., 80:465-468, -
1978.
181. LAPIERE, S.: Deux cas de psoriasis récidivants
á éléments évoluant de façon anormalement rapide
en quelques jours. Arch. belg. Derm., 15:7-12,
1959.
182. LATAPI, F.: La psoriasis, enfermedad mártir de
la terapéutica moderna. Tribuna Médica., 92:6,
1968.
183. LAUHARANTA, J.; Juvakoski, T; Kanerva, L.: Aro-
matic retinoid (Ro 10-9359), RePUVA and PUVA-
in the treatment of psoriasis, in Orfanos, C.E.
editor: Retinoids-advances in basic reserch &-
therapy. Berlin, 1981, Springer-Verlag, p. 201.
184. LAUHARANTA, J.; Juvakoski, T.; Lassus, A.: A -
clinical evaluation of the effects of an aroma-
tic retinoid (Tigason), combination of retinoid
and PUVA, & PUVA alone in severe psoriasis. Br.
J. Dermatol., 104:325-332, 1981.
185. LAURANT, R.; Bechtel, P.; Rousselot, J.: L'atte-
inte musculaire dans le psoriasis. Bull. Soc.-
franç. Der. Syph., 81:138-139, 1974.

186. LAZARUS, G.; Yost, F.; Thomas, C.: Polymorphonuclear leukocytes: Possible mechanism of accumulation in psoriasis. *Science.*, 198:1162-1163 1977.
187. LEAVELL, U.; Yarbrow, J.: Hydroxiurea a new treatment for psoriasis. *Arch. Derm.*, 102:105-144 1970.
188. LERMAN, S.; Megaw, J.; Willis, I.: Potential ocular complications from PUVA therapy and their prevention. *J. Invest. Dermatol.*, 74:197-199, -1980.
189. LERNER, M; Lerner, A.: Congenital psoriasis. - *Arch. Derm.*, 105:598-601, 1972.
190. LEVANTINE, A.; Brostoff, J.: Immunological responses of patients with psoriasis and effect of treatment with methotrexate. *Br. J. Dermatol.*, 93:659-666, 1975.
191. LEVELL, U.: In psoriasis. *Proc. 2nd Int. Sympo* Ed. Farber E. and Cox A.J. New York, *Yorke Medical Books*, p. 227, 1977.
192. LEVER, W.; Schaumburg-Lever, G.: *Histopatología de la piel*. 5ª Ed. Editorial Intermédica, Buenos Aires, Argentina. 1979, 120-123.
193. LFUNGGREN, B.; Moller, A.: Topical use of fluouracil in the treatment of psoriasis. *Arch. Dermatol.*, 106:263, 1972.
194. LIDEN, S.: Genetic markers in psoriasis, in *Psoriasis: Proc. 2nd Int. Sympos.* Ed.: Farber-E.M.; Cox, a.j. New York, *Yorke Medical Books*, -1977, pp 127-133.
195. LINDEGREN, S.; Stendahl, O.: Phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes in generalized pustular psoriasis. *Acta Derm. Venereol.*, -56:229-233, 1976.

196. LISCHKA, G.: Klinische und therapeutische kurz berichte. Hautarzt, 19:473, 1968.
197. LISCHKA, G.: T-lymphocytes and psoriasis. Arch. Dermatol. Res., 257:107, 1976.
198. LISI, P.: Investigations on Langerhans cells - in pathological human epidermis. Acta Derm. Ve nereol., 53:425-428, 1973.
199. LOMHOLT, G.: In psoriasis. proc. First Int. Sympos. Ed. Farber, E.M. Stanford University press. 1971., pp.41.
200. LOMHOLT, G.: Psoriasis, spontaneous course and genetics. Copenhagen, Gad. 1963.
201. LORETTE, G.; Jafar, M.; Grafsan, M.: Xeroderma pigmentosum-like changes. Arch. Dermatol., 119 (11):873-874, 1983.
202. LORINCZ, A.; Pearson, R.: Sulfapyridine and sul fone type drugs in dermatology. Arch. Dermatol. 85:42, 1962.
203. LYELL, A.: Psoriasis and Folic acid antagonists Br. J. Derm. 79:367, 1967.
204. MALI, J.: Psoriasis: A dynamic disease. Br. J. Dermatol., 101:725-730, 1979.
205. MAMONT, P.: Alpha-Methyl ornithine, a potent - competitive inhibitor of ornithine decarboxyla se, blocks proliferation of rat hepatoma cells in culture. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73:1626 1630, 1976.
206. MANDY, S.; Taylor, J.; Stalfrin, K.: Topically applied mechlorethamine in the treatment of - psoriasis. Arch. Dermatol., 103:272-276, 1971.
207. MARCELO, C.: STRATIFICATION, SPECIALIZATION, & proliferation of primary keratinocyte cultures. J. Cell Biol., 79:356-370, 1978.
208. MARCELO, C.: Cyclic nucleotide levels in psori-

- riatic and normal keratomed epidermis. *J. Invest. Dermatol.*, 72:20-24, 1979.
209. MARCELO, C.; Voorhees, J.: Cyclic nucleotides, prostaglandins and polyamines in psoriasis. - *Pharmacol. Ther. (B)*., 9:297-310, 1980.
210. MARCUSSEON, J.: Psoriasis and arthritic lesions in relation to the inheritance of HLA genotypes *Acta Derm. Venereol.*, (Suppl. 82); 59:4-48, - 1979.
211. MARGAROT, J.: *Le psoriasis, Nouvelle pratique-dermatologique*. Ed. Masson. Paris. Sept. Ed. - 1936. 565-676.
212. MARINARI, R.; Fleischmajer, R.; Schragger, A.: Mycophenolic acid in the treatment of psoriasis *Arch. Derm.*, 113:930-932, 1977.
213. MARKS, R: Epidermal activity in the involved & ininvolved skin of patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 98:399-404, 1978.
214. MARKS, R.: Is there a relationship between clinical morphology and epidermal cell kinetics?- *Proc. R. Soc. Med.*, 68:3-4, 1975.
215. MATTSBY-BALTZER, I.: Neutrophil granulocyte - function in pustulosis palmoplantaris. *Acta - Derm. Venereol.*, 58:494-496, 1978.
216. MC DONALD, C.: Guidelines for use of azarabine in treatment of psoriasis. *Archs. Derm.*, 112:- 388-390, 1976.
217. MC DONALD, C.: In psoriasis. *Proc. 2nd Int. Sympoa*. Ed. Farber E.M. & Cox A.J. New York, York medical Books, pp. 249, 1977.
218. MC DONALD, C.; Calabreasi, P.: Psoriasis and - occlusive vascular disease. *Br. J. Dermatol.*,- 99:469-476, 1978.
219. MC KENGIE, A.; Aitken, C.: Psoriasis and folic

- acid antagonists. Br. J. Derm., 79:122-123, 1967.
220. MC MICHAEL, A.: HLA C & D antigens associated with psoriasis. Br. J. Dermatol. (in press)
221. MELSKI, J.; Bernhard, J.; Stern.: The Köebner- (Isomorphic) response in psoriasis. Arch. Dermatol., 119(8):655-659, 1983.
222. MELSKI, J.; Tonenbom, L.; Parrish, J.: Oral - methoxalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a comparative clinical trial. J. Invest. Derm., 68:328-334, 1977.
223. MENTER, A.; Cran, D: The Goeckerman regimen in two psoriasis day care centers. J. Am. Acad. - Dermatol., 9(1):59-65, 1983.
224. MICHAELSSON, G.: Increased chemotactic activity of neutrophil leukocytes in psoriasis. Br.- J. Dermatol., 103:351-356, 1980.
225. MIER, P.; Gommans, J.; Roelfzema, H.: On the - aetiology of psoriasis. Br. J. Dermatol., 103: 457-460, 1980.
226. MILLIKAN, L.; Harrell, E.: Drug reactions to + the sulfones. Arch. Dermatol., 102:220, 1970.
227. MIZMO, N.; Freeman, R.: Einleiteng. Dermatolo gica, 139:18-19, 1969.
228. MOLIN, L.; Reizenstein, P.: Hematological chan ges in psoriasis. Acta Derm. Venereol., 54:465 469, 1974.
229. MOM, A.; Polak, M.; Fabeiro, J.: The psoriatic myopathy. Dermatologica, 41:1-10, 1970.
230. MORHENN, V.; Mahrle, G.: Expression of HLA-DR- antigen on skin cells in psoriatic plaques. - Clin. Res., 29:608 A, 1981.
231. MORISON, W.; Momtaz, K.; Parrish, J.: Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of-

- psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol., 6:46-51, - 1982.
232. MORISON, W.; Parrish, J.; Fitzpatrick, T.: Controlled study of PUVA and adjunctive topical - therapy in the management of psoriasis. Br. J. - Dermatol., 98:125-132, 1978.
233. MOSCHELLA, S.; Greenwold, M.: Psoriasis with - hidroxiurea. Arch. Derm., 107:363-368, 1973.
234. NALL, L.; Farber, E.: In psoriasis. Proc. 2nd - Int. Sympos. New York, Yorke Medical Books, - 1977.
235. NIEMI, K; Niemi, A: Epidermal dystrophy in ps - oriasis patients with or without PUVA and with - or without previous arsenic treatments, in Far - ber, E. & Cox A., editors: Psoriasis, proc. 3^d - Int. Sympos., 1981. New York, 1982, Grune & - Stratton Inc., pp. 447-448.
236. NIEMI, K.; Niemi, A.: Morphologic changes in - epidermis of PUVA-treated patients with or with - out a history of arsenic therapy. Arch. Derma - tol., 119(11):904-909, 1983.
237. NOBLE, W.; Path, M.; White, A.: Assay of thera - peutic doses of methotrexate in body fluids of patients with psoriasis. J. Invest. Derm., 64: 69-76, 1975.
238. NYFORS, A.; Lemholt, K.: Psoriasis in children. A short review and a survey of 245 cases. Br. - J. Dermatol., 92:437-442, 1975.
239. NYFORS, A.; Poulsen, H.: Liver biopsies from - psoriatics related to methotrexate therapy. 2 - Findings before and after methotrexate therapy in 88 patients. A blind study. Acta. Pathol. - Microbiol. Scand.(A)., 84:262-270, 1976.
240. NYFORS, A.; Svejgaard, A.: The relation of HLA

- antigens to liver histology in methotrexate- treated psoriatics. *Acta Derm. Venereol.*, 56: 235-238, 1976.
241. OBERMEYER, M.; Becker, R.: A study of crude coal tar and allied substances. *Arch. Derm. Syph.* 31:796-810, 1935.
242. OCHARANZA, F.: *Historia de la medicina en México.* México, 1934.
243. ORFANOS, C.: Oral retinoids-present status. *Br. J. Dermatol.*, 103:473-481, 1980.
244. ORFANOS, C.; Runne, U.: Tissue changes in psoriatic plaques after oral administration of retinoid. *Dermatologica.*, 57(suppl 1):19-25, 1978.
245. ORFANOS, C.; Steigleder, G.; Pullman, H.: Oral retinoid and UVB radiation: A new alternative-treatment for psoriasis on an outpatient basis. *Acta Derm. Venereol. (Stockh).*, 59:241-244, 1979.
246. PALLER, A.; Wishner, A.: Meclofenamate for psoriasis. *Arch. Dermatol.*, 120:438, 1984.
247. PARRISH, J.; Fitzpatrick, T.; Tanenbaum, L: Phototherapy of psoriasis with oral methoxsalen and long-wave ultraviolet light. *N. Engl. J. Med.*, 291:1207-1211, 1974.
248. PECK, G.; Gross, E.; Butkus, D.: Comparative analysis of two retinoids in the treatment of disorders of keratinization, in Orfanos, C.; Braun-Falco, O.; Farber, e. editors: *Retinoids advances in basic research and therapy.* Berlin 1981, Springer-Verlag, pp. 279-286.
249. PEREIRA, C.: Diamino-difenil-sulfona en psoriasis. *Hospital. Rio de Janeiro.*, 1:197, 1964.
250. PICK, E.: Lymphokines: Physiologic control and pharmacological modulation of their production

- and action, in Good, R.A. Day, S.B.(eds): Comprehensive Immunology, New York, Plenum Medical Press, 1977, vol. 3, pp.163-202.
251. PINKUS, H; Mehregan, A.: The primary histologic lesion of seborrheic dermatitis and psoriasis. J. Invest. Derm., 46:109, 1966.
252. POTTEN, C.; Allen, T.: A model implicating the Langerhans cell in keratinocyte proliferation-control. Differentiation., 5:43-47, 1976.
253. PRESTON, S.: Safety of sodium meclofenamate (Meclomen). Cur. Ther. Res., 23(4):supp., 1978.
254. PRUNJERAS, M.: Recent advances in epidermal cell cultures. Arch. Dermatol. Res., 264:243-247, 1979.
255. PUISSANT, A.; Oddoze, L; Delaire, P.: Le psoriasis chez l'enfant avant l'âge de 10 ans. Etude de 100 observations. Gaz. saint., 41:1-10, 1970.
256. PULLMANN, H.; Lennartz, K.; Steigleder, G.: Disturbance of DNA-synthesis in early psoriasis.- Arch. Dermatol. Res., 258:211-218, 1977.
257. RATNOFF, O.: The interrelationship of clotting and immunologic mechanisms, in Good R.A. Fisher D.W. (eds): Immunobiology. Stamford, Conn., Sinauer Press, 1971, pp. 135-144.
258. RAVINOVITZ, H.; Scher, R; Shupack, J.: Response of psoriatic nails to the aromatic retinoid etretinate. Arch. Dermatol., 119(8):627-628, 1983.
259. RAHAMINOFF, P.; Muhsam, H.: Some observations of 1,246 cases of geographic tongue. Amer. J. Dis. Child., 93:519-525, 1957.
260. REED, W: Psoriasis and arthritis. Arch. Derm.-Syp., 83:541-548, 1961.

261. RIMBAUD, P.: Anti-IgG activity on peripheral - blood lymphocytes in psoriasis. Arch. Dermatol. 108:371-373, 1973.
262. ROENIGK, H.: Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses. Arch. Der., 99:86-93, 1969.
263. ROENIGK, H.; Farber, E.; Storrs, F.: Photoche-moterapy for psoriasis: A clinical cooperative study of PUVA-48 and PUVA-64. Arch. Dermatol 115:576-579, 1979.
264. ROOK, A.; Wilkinson, D.; Ebling, E.: Textbook- of Dermatology. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne. Third. Ed. II, 1979, 1315-1367.
265. ROSTEN, M.: Hydroxyurea: A new antimetabolite- in the treatment of psoriasis. Br. J. Derm., - 85:177-181, 1971.
266. ROWE, L. ; Dixon, W.; Forsythe, A.: Mitoses in normal and psoriatic epidermis. Br. J. Dermatol 98:293-299, 1978.
267. RUPEC, M.: Zur Ultrastruktur der spongiformen- Pustel. Arch. Klin. exp. Derm., 239:30, 1970.
268. RUST, S.; Harth, P.; Herrmann, F.: Untersuchungen der freien Fettsäuren im Hautober flächenfett von Psoriatikern. Arch. Klin. Exp. Dermatol 238:207-211, 1970.
269. RYAN, T.: The blood supply to the epidermis in the reticuloses. Br. J. Dermatol., 80:298-306, 1968.
270. RYAN, T.: The blood vessels of the skin. J. Invest. Dermatol., 67:110-118, 1976.
271. RYAN, T.: Microcirculation in psoriasis: Blood vessels, lymphatics and tissue fluid. Pharmacol Ther. (B)., 10:27-64, 1980.
272. RYAN, T.J.; Baker, H.: Folic acid antagonist -

- in the treatment of generalized pustular psoriasis. Evaluation and prognosis based on the study of 104 cases. Br. J. Derm., 81:134-145, 1969.
273. RYAN, T.: Nishioka, K; Dawber, R.: Epithelial-interaction in the control of inflammation through fibrinolysis. Br. J. Dermatol., 84:501-515, 1971.
274. SAGEBIEL, R.; Clarke, M.; Hutchens, L.: Dendritic cells in oral epithelium, in Squier C.A. - Meyer, J.(eds): Current concepts of Histology of oral Mucosa. Springfield, III., Charles C - Thomas, Publisher, 1971. pp. 143.
275. SAHAGUN, B.: Historia general de los casos de la Nueva España. Ed. Pedro Robledo. México, 1938.
276. SALO, O.: Demonstration of fibrin in skin diseases. II. Psoriasis. Acta Derm. Venereol., 52: 295-297, 1972.
277. SAMITZ, M.; Pomerantz, H.: Electrophoretic patterns in psoriatic exfoliative erythroderma. - Arch. Dermatol., 79:641-643, 1959.
278. SANCHEZ, N.; Perry, S.; Muller, S.: Subcorneal pustular dermatoses and pustular psoriasis: A-clinicopathologic correlation. Arch. Dermatol. 119(9):715-721, 1983.
279. SAUDER, D.: Suppressor cell function in psoriasis. Arch. Dermatol., 116:51-55, 1980.
280. Saul, A.: Lecciones de Dermatología. Rrancisco Méndez Cervantes Editores. México. 10ª. Ed. - 1983, 513-523.
281. SCHUSTER, D.: Electrophoretic studies in psoriasis. Arch. Dermatol., 77:713-714, 1958.
282. SEDGWICK, J.; Bergstresser, P.; Hurd, E.: Inc-

- reased granulocyte adherence in psoriasis and psoriatic arthritis. J. Invest. Dermatol., 74: 81-84, 1980.
283. SEDGWICK, J.; Bergstresser, P.; Hurd, E.: Increased superoxide generation by normal granulocytes incubated in sera from patients with psoriasis. J. Invest. Dermatol., to be published.
284. SEVILLE, R.: Psoriasis and stress. II. Br. J. Dermatol., 98:151-153, 1978.
285. SEVILLE, R.: Stress and psoriasis. Br. J. Dermatol., 100:614-616, 1979.
286. SHUPPNER, H.: Psoriasis mucosae. Derm. Wochr., 140:1029-1036, 1959.
287. SKERROW, D.; Hunter, I.: Protein modifications during the keratinization of normal and psoriatic human epidermis. Biochim. Biophys., Acta 537:474-484, 1978.
288. SMITH, J.; Knox, J.: Psoriasis, metretrexate and tuberculosis. Br. J. Derm., 84:590-593, 1971.
289. SNEDDON, I.; Wilkinson, D.: Subcorneal pustular dermatosis. Br. J. Dermatol., 68:385, 1956.
290. SOLTANI, K.; Van Scott, E.: Patterns and sequence incipient and evolving. Arch. Dermatol., 106:484-490, 1972.
291. SONG, M.: Erythrodermie et psoriasis chez l'enfant. Arch. belg., 29:163-165, 1973.
292. SOURREIL, P.; Beylot, C.: Le psoriasis de l'enfant. J. Angré., 6:57-62, 1971.
293. STARICCO, R.: Altered capillary response to tape stripping in psoriasis and some other dermatoses: The petechial threshold test. Dermatologica., 160:315-320, 1980.
294. STEIGLEDER, G. ; Pullmann, H. Acta Derm. Venereol. (Suppl), 87:64-66, 1979.

295. STERN, R.; Parrish, J.; Bleich, H: PUVA (Psoralen and ultraviolet A) and squamous cell carcinoma in patients with psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 76:311, 1981. (Abst.).
296. STERN, R.; Thibodeau, L.; Kleinerman, R.: Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxalen photochemotherapy for psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 300:809-813, 1979.
297. STINGL, G.: In situ identification of lymphoreticular cells in benign and malignant infiltrates by membrane receptor sites. *J. Invest. Dermatol.*, 69:231-235, 1977.
298. STINGL, G.; Kunihiro, T.; Kats, S: Origin and function of epidermal Langerhans cells. *Immunol Rev.*, 53:149-174, 1980.
299. SVEJGAARD, A.: HLA in psoriasis vulgaris and in pustular psoriasis-population and family studies. *Br. J. Dermatol.*, 91:145-153, 1974.
300. SWFRYD, E.; Seaver, S.; Stark, G.: N-(phosphoacetyl)-L-aspartate, a potent transcription state analog inhibitor of aspartate transcarbamylase blocks proliferation of mammalian cell culture. *J. Biol. Chem.*, 249:6945-6950, 1974.
301. THALER, M.: Two tris urea mercaptothanol extractable polypeptides found uniquely in scales of patients with psoriasis. *J. Invest. Dermatol* 70:38-41, 1978.
302. THALER, M.: Comparative studies of keratins isolated from psoriasis and atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, 75:156-158, 1980.
303. TOURAINE, R.: Psoriasis and hydroxyurea. *Br. J. Derm.*, 86:102-107, 1972.
304. TRAMBOOS, D.; Orfanos, C.: Antipsoriatic activity of new synthetic retinoid. *Arch. Dermatol.* 119:746-751, 1983.

305. ULEVITCH, R.; Cochrane, C.: The chemistry and biology of the proteins of the Hageman Factor-activated pathways, in Good R.A. Day S.B. (eds) Immunobiology. New York, Plenum Medical Press, 1977, vol. 2, pp.205-217.
306. VAN SCOTT, E.; Ekel, T.: Kinetics of hyperplasia in psoriasis. Arch. Derm., 88:373, 1963.
307. VAREIZIDIS, A; Theodoridis, A: Serum immunoglobulins in psoriasis before and after ultraviolet light therapy. Br. J. Dermatol., 85:14-17, 1971.
308. VICKERS, C.: Keratoacanthomata associated with psoriasis. Br. J. Derm., 73:120-124, 1961.
309. VON SCOTT, E.; Auerbach, R.; Weinstein, A: Parental methotrexate in psoriasis. Arch. Derm., 89:550-556, 1964.
310. VOORHEES, J.: Decreased cyclic AMP in epidermis of lesions of psoriasis. Arch. Dermatol., 105: 695-701, 1972.
311. VOORHEES, J.; Arbor, A.: Leukotrienes and other lipooxygenase products in the pathogenesis and therapy of psoriasis and other dermatoses. Arch Dermatol., 119:541-547, 1983.
312. WAHBA, A.: Enhanced chemotactic and phagocytic activities of leucocytes in psoriasis vulgaris J. Invest. Dermatol., 71:186-188, 1978.
313. WAHBA, A.: Neutrophil chemotaxis in psoriasis. Acta Derm. Venereol., 59:441-445, 1979.
314. WATSON, W.; Farber, E.: Psoriasis in childhood. Pediat. Clin. N. Amer., 18:875-895, 1971.
315. WARIN, R.: Napkin psoriasis. Brit. J. Derm., - 79:711-713, 1967.
316. WAX, J.: Laboratory Pharmacology of Meclofenamic acid. Cur. Ther. Res., 23(4):supp., 1978.

317. WEINSTEIN, G.: Three decades of folic acid antagonists in Dermatology. Arch. Dermatol., 119 (6):525-527, 1983.
318. WEINSTEIN, G. ; McCullough, J.: Cytokinetics in diseases of epidermal hyperplasia. Annu. Rev. Med., 24:345-352, 1973.
319. WEINSTEIN, G.; Velasco, J.: Selective action of methotrexate on psoriatic epidermal cells. J. Invest. Derm., 59:121-127, 1972.
320. WHYTE, H.; Baughman, R: Acute guttate psoriasis and streptococcal infection. Arch. Dermatol., 89:350-356, 1964.
321. WILEY, H.; Weinstein, G.: Abnormal proliferation of uninvolved psoriatic epidermis. Differential induction by saline, propranolol, and tape stripping in vivo. J. Invest. Dermatol., 73:545-547, 1979.
322. WILLIAMS, M.; Elias, P.: Nature of skin fragility in patients receiving retinoids for systemic effect. Arch Dermatol., 117:611-619, 1981.
323. WILSON, E.: Diseases of the skin. Churchill. - London. 1942, pp.229.
324. WINDHORST, D.; Nigra, T.: General clinical toxicology of oral retinoids. J. Am. Acad. Dermatol., 6:675-682, 1982.
325. WINTHROP, G.: Does meclofenamate help psoriasis and arthritis? N. Engl. J. Med., 307(24): 1528, 1982.
326. WOLFF, K.: The Langerhans cell, in Malin, J.W.H. Current Problems in Dermatology. Basel. S. Karger A.G., 1972. pp.79.
327. WOLFF, K.; Fitzpatrick, T.; Parrish, J.: Phototherapy for psoriasis with orally administered methoxalen. Arch. Dermatol., 112:943-950, 1976.

328. WOLFF, K; Fritsch, P.: Retinoid-PUVA chemo-phototherapy, in Farber, E.; Cox, A.; ed.: Psoriasis, Proc. 3rd Int. Sympos., 1981. New York 1982, Grune & Stratton Inc., pp. 211-219.
329. WOLFF, K; Gschnait, F.; Hönigsmann, H.: Phototesting and dosimetry for photochemotherapy. - Br. J. Derm., 96:1-10, 1977.
330. WOLF, J.; Hubler, W.: Angiogenesis in psoriasis. Clin. Res., 23:91 A, 1975.
331. WOLSKA, H.; Jablonska, S.; Baunaneaux, Y.: E-tretinate in severe psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol., 9(6):883-889, 1983.
332. WRENCH, R.; Gritlen, A: Evaluation of coal tar fractions for use in psoriasiform diseases using the mouse tail test. Br. J. Dermatol., 92:575-579, 1975.
333. WRIGHT, V.: Seronegative polyarthritis: A unified concept. Arthritis Rheum., 21:619-633, 1978.
334. YOSHIKAWA, K.: Is the cyclic AMP in psoriatic-epidermis low? Br. J. Dermatol., 93:239-252, 1975.
335. ZACHARIAE, H.: HLA antigens in methotrexate-induced liver cirrhosis. Acta Derm. Venereol., 60:165-166, 1980.
336. ZACKHEIM, H; Karasek, M.; COx, A.: Topical hydroxyurea and psoriasis. J. Invest. Dermatol., 58:24-27, 1972.
337. ZAIAS, H.: Psoriasis of the nails. Arch. Derm., 99:567-579, 1969.
338. MATA, V.: Empleo de DDS en psoriasis. Tesis U. de Michoacan, Morelia, 1970.