



**GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL**  
**México • La Ciudad de la Esperanza**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**  
**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**  
**SUBDIRECCIÓN DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS**  
**CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN**  
**DERMATOLOGÍA**

**“PSORIASIS MODERADA EN PLACAS. ESTUDIO**  
**ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO CON RIBAVIRINA EN CREMA**  
**AL 7.5% Y PLACEBO”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**  
**ENSAYO CLINICO**

**PRESENTADO POR: DRA. GABRIELA MORENO AGRAZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ**

**DIRECTORA DE TESIS: DRA. MA. ANTONIETA DOMINGUEZ**  
**DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO**

**MÉXICO**

**2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **DEDICATORIAS:**

### ***A DIOS***

Por darme la oportunidad de ser mejor cada día,  
y porque es co-autor de todos mis éxitos.

### ***A MIS PADRES; JAIME MORENO NUÑEZ† Y ARCELIA AGRAZ VARO VDA. MORENO***

Porque gracias a su amor, perseverancia y fortaleza,  
me han enseñado a amar la vida y a dar siempre  
lo mejor de mi. Con todo mi amor y mi eterna  
Admiración.

### ***AL HOMBRE DE MI VIDA, OSCAR***

Por ser más que una inspiración en mi trabajo,  
y mi vida diaria. Gracias por tanto amor.

### ***A MI HIJO(A)***

Gracias por alentarme día a día a seguir haciendo  
mi mejor esfuerzo y a ayudarme a cumplir otra meta.  
Con toda mi ilusión Amor.

### ***A MIS HERMANOS JAIME Y ARCELIA***

Por ser siempre un ejemplo a seguir, y por formar  
parte de mi, junto a sus familias. Los amo.

### ***A MI TÍA CUCA***

Porque siempre ha estado junto a mi en los momentos  
más felices y difíciles en la vida, dándome su amor y  
apoyo. Este logro también es tuyo.

## **A G R A D E C I M I E N T O S :**

***A la Dra. Obdulia Rodríguez,***

Por su interés en cada uno de los residentes para ser mejores. Gracias por sus enseñanzas

***A la Dra. Antonieta Domínguez,***

Gracias por confiar en mi y por compartir los momentos más felices e importantes de mi vida. Usted es un vivo ejemplo de una gran persona.

***Al Dr. Virgilio Santamaría,***

Porque aún sin conocerme, siempre me ha dado toda su confianza y apoyo. Gracias por su amistad.

***Al Dr. Alberto Ramos Garibay,***

Por colaborar en mi crecimiento profesional y personal. Gracias por toda su ayuda.

***Al Dr. Fermín Jurado,***

Porque son personas como ud. las que siempre motivan a dar algo más.

***Al “Inge” José Luis Angeles,***

Gracias por su invaluable ayuda a abrir las puertas que todo especialista anhela ,al concluir con este gran paso.

***A mi amiga Adri,***

Por estar conmigo en todo momento y enseñarme el gran valor de una verdadera amistad.

***A mis pacientes,***

Gracias por su entrega y confianza depositada en mi, por recordarme día a día el sentimiento que cada uno lleva junto a una enfermedad.

## ÍNDICE

1. Introducción.....	3
2. Planteamiento del problema.....	4
3. Historia.....	5
4. Epidemiología.....	5
5. Inmunogenética.....	6
6. Patogénesis.....	9
7. Factores desencadenantes.....	12
8. Clasificación.....	13
9. Manifestaciones clínicas.....	15
10. Índice de actividad e intensidad de la Psoriasis (PASI).....	25
11. Enfermedades asociadas.....	26
12. Complicaciones.....	26
13. Diagnóstico.....	27
- Exámenes de laboratorio	
- Diagnósticos diferenciales	
- Histopatología	
14. Tratamiento.....	29
15. Ribavirina.....	34
16. Calidad de vida.....	37
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
17.1 Justificación.....	40
17.2 Hipótesis.....	40
17.3 Objetivo General.....	40
17.4 Objetivo Específico.....	41
17.5 Diseño y métodos.....	41
- Tipo de diseño	
- Población en estudio	
- Criterios de inclusión	
- Criterios de exclusión	

- Criterios de eliminación	
- Método de muestreo	
- Tamaño de la muestra	
- Procedencia de los sujetos de estudio	
17.6 Definición de las variables.....	43
17.7 Análisis de datos .....	46
- Captura y validación de la información de captura	
- Forma en que se describen los datos	
- Pruebas estadísticas	
- Presentación de cuadros de salida	
17.8 Descripción general del estudio .....	46
17.9 Factibilidad y aspectos éticos.....	48
17.10 Recursos .....	49
- Humanos	
- Materiales	
17.11 Difusión de resultados.....	49
18. Resultados .....	50
19. Comentarios.....	63
20. Anexos .....	67
21. Bibliografía .....	70

## 1.- INTRODUCCIÓN

La Psoriasis es una enfermedad cutánea recidivante, con manifestaciones clínicas variables y cada una de éstas con características morfológicas peculiares que facilitan su diagnóstico clínico. Aunque los mecanismos patogénicos no son perfectamente conocidos.

La presentación clínica varía según la diversidad de los factores que determinen cada paciente, presentándose lesiones de tamaño variable que pueden formar placas localizadas o diseminadas. La Psoriasis puede ser discapacitante, pero no sólo físicamente, por el compromiso tanto cutáneo como articular (única manifestación extracutánea), sino por lo que representa emocionalmente para el paciente y estéticamente ante la sociedad, ya que si bien no es una enfermedad contagiosa, la gente tiende con facilidad a despreciar a las personas no agradables a la vista.

### DEFINICIÓN

La Psoriasis es una dermatosis crónica, inflamatoria, caracterizada por placas eritemato-escamosas bien definidas que se localizan principalmente en codos, rodillas, región sacra y piel cabelluda, pero puede afectar toda la superficie cutánea y las uñas. Hay hiperplasia epidérmica y queratopoyesis acelerada. Se desconoce la causa, pero pueden influir factores inmunitarios, genéticos, psicosomáticos, ambientales y bacteriológicos. <sup>(1)</sup>

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Psoriasis sigue siendo una enfermedad incurable, y hasta el momento no existe un tratamiento específico para ella, lo cual ha motivado el múltiple estudio de nuevos agentes terapéuticos encaminados en lo posible y en base a los últimos conocimientos de la patogenia de la enfermedad, a ofrecer al paciente con Psoriasis otras opciones terapéuticas seguras, eficaces y con mayor apego del paciente a dicho tratamiento, por lo que nos proponemos investigar la eficacia y seguridad de la Ribavirina en crema al 7.5%, en pacientes con Psoriasis en placas moderada, esperando una mejoría del 75%. Por lo que se estima una diferencia del 70%, considerando un 5% de mejoría con el placebo.

### 3.- HISTORIA

En el Corpus Hipocraticum, escrito médico de Alejandría, cien años después de la muerte de Hipócrates (377 a.C) se hace la primera descripción de lo que se conocía como Psoriasis. Al parecer fue Galeno quien utilizó por primera vez el término “psoriasis” ( del griego “psora”, prurito) para una erupción pruriginosa en escroto.

Ya Hipócrates había utilizado el término “psora” y “lepra”, para patologías conocidas como Psoriasis clasificándolas entre las erupciones escamosas.

Después Celsus (25 a.C) hace una traducción al griego de textos de Claudio Menekiales, médico personal del emperador Tiberius y así describe cuarenta tipos de dermatosis entre las cuales está una forma de impétigo, interpretado por Willan, como Psoriasis (1757-1812).

En 1841, el vienés Ferdinand Von Hebra demostró que las denominadas Lepra y “Psora” formaban la misma enfermedad.

En 1863 Van Scott y Ekel demostraron la hiperproliferación existente de los queratinocitos en las lesiones de pacientes con Psoriasis.

Posteriormente se continuarían estudiando y describiendo las diversas variedades clínicas de la Psoriasis, así como su inmunopatogenia y sus posibilidades terapéuticas que, hasta la fecha siguen siendo investigadas sin definirse hasta nuestros días el origen exacto de la enfermedad.

### 4.- EPIDEMIOLOGÍA

Su presentación es universal, y tiene una incidencia variable, debido a los diversos factores involucrados, tanto geográficos, como raciales y ambientales, lo cual hace que ésta cambie de un continente a otro, por lo que es más frecuente su presentación en aquellos en los que la latitud es más alta y en personas de raza blanca. De tal forma que según algunos textos ingleses la incidencia en América del sur es aproximadamente del 0.97%, mientras que en Alemania del 1.3%, en Dinamarca del 1.7% y en Suecia del 2.3%. Observándose así la tasa de prevalencia más alta en Europa y Escandinavia (3% de la población) <sup>(2-4)</sup> y la más

baja en el Norte de América (0.5%)<sup>(3,4,5)</sup>. Gran Bretaña tiene una incidencia del 2%<sup>(4,5)</sup>, cifra que se ha traspolado a la población mundial.

Su presentación es excepcional en la raza negra<sup>(6)</sup>, y muy baja entre japoneses y esquimales. En el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, se ha registrado una incidencia semejante a la universal, del 3%.

Su presentación es indistinta entre personas del sexo femenino y masculino. Y en relación a la edad de presentación, es en promedio a los 28 años a la edad en que se presenta con mayor frecuencia<sup>(7)</sup>.

## 5.- INMUNOGENÉTICA

La mayoría de los investigadores sitúan a la Psoriasis como una enfermedad multifactorial, en la cual interactúan diversos genes, entre sí y con estímulos ambientales<sup>(7,8)</sup>. Numerosas investigaciones aseguran que la Psoriasis es una enfermedad cuya patogénesis está determinada tanto genéticamente como inmunológicamente. Aproximadamente un 40% de los pacientes con Psoriasis o con Artritis psoriásica tienen algún familiar de primer grado afectado. De esta manera se ha demostrado en estudios hechos a familiares de pacientes con Artritis psoriásica, que es incluso cien veces más probable que se presente la Psoriasis entre algún miembro de la familia que en la población general, ajena a esta enfermedad<sup>(9)</sup>. Siendo así más frecuente la presentación de la Psoriasis entre gemelos monocigotos que en dicigotos<sup>(9)</sup>.

Otros estudios genéticos sugieren la presencia de genes relacionados con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), así como del Antígeno Linfocitario Humano (HLA) clase I.<sup>(10-14)</sup>

Inmunológicamente se sabe que los infiltrados inflamatorios presentes en lesiones de pacientes con Psoriasis, tienen neutrófilos en epidermis y dermis, así como linfocitos T en dermis. Sugiriéndose la actividad en piel de diversos factores de crecimiento, entre ellos el Factor de Crecimiento Tisular alfa ( $TGF\alpha$ ) y el receptor para el Factor de crecimiento epidérmico. Además de varias citocinas como: IL8, IL6, IL4, IL10, IL2 y el Interferón gama ( $IF\gamma$ ), mismos que se encuentran sobre expresados en la piel de aquellos pacientes con Psoriasis. Evidenciándose

además la presencia de linfocitos T colaboradores con fenotipo inflamatorio Th1, como mediadores en la patogenia de la enfermedad; de ahí el planteamiento de que sustancias dirigidas contra ellos, mejoren a los pacientes afectados por dicha enfermedad. <sup>(15)</sup>

Desde 1986, Valdimarsson sugiere que la proliferación de queratinocitos estaba causada por una infiltración y activación de linfocitos T <sup>(4,16)</sup>, teoría apoyada por varios autores, con lo que más tarde se determinaría el predominio de linfocitos CD8+ sobre los CD4+ en lesiones de pacientes con Psoriasis, aseveración de apoyo Chang JC <sup>(17,18)</sup>. Observándose además que existen distintos receptores de coestimuladores ligandos, involucrados en la activación de los linfocitos T CD8+, como lo son: el Antígeno asociado a la función leucocitaria (LEA-1), Moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1), Antígenos tardíos (VLA-4) y Moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1), permitiendo de esta forma que los infiltrados con marcadores antigénicos en linfocitos cutáneos se unan a dichas moléculas de adhesión, favoreciendo su migración a través de los vasos sanguíneos <sup>(3)</sup>. Postulándose posteriormente al Interferón gamma (IFN  $\gamma$ ) como citocina pivote y responsable del desarrollo y mantenimiento de las lesiones en los pacientes con Psoriasis <sup>(3)</sup>. (Figuras 1 y 2)

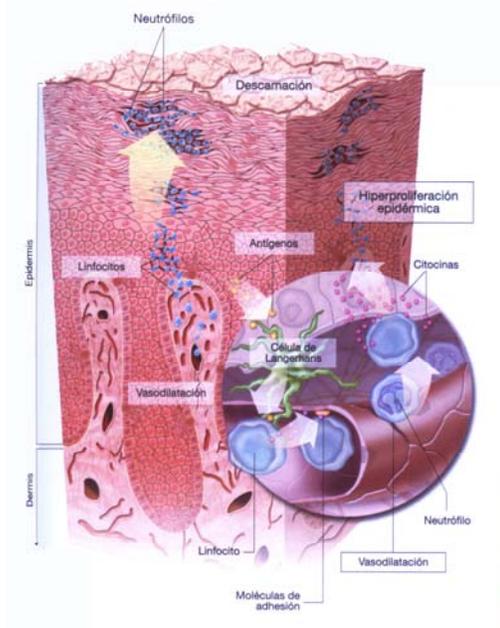
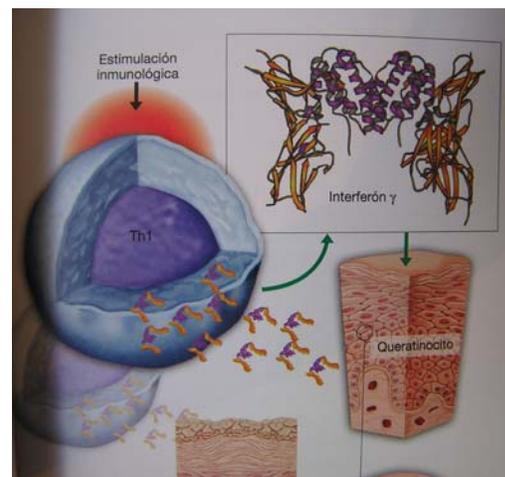


Figura 1



Fuente: Lépori I., Psoriasis y otras dermatosis frecuentes., MiniAtlas., Argentina; 2005.

Figura 2

Por lo cual las evidencias indican una activación selectiva, así como una proliferación de subpoblaciones específicas de células T CD8+ en la epidermis de las lesiones de pacientes con Psoriasis, y de CD4+ en dermis. <sup>(18,19)</sup>

Entre los factores precipitantes sugeridos, se encuentran los activadores de las células T de origen tanto infeccioso como no infeccioso, incluyéndose: Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) tipo 1, Superantígenos derivados de bacterias, la proteína M estreptocócica, los péptidos homólogos derivados de la queratina, la sustancia P y el Virus de Papiloma Humano (VPH). <sup>(20)</sup>

Por otro lado las células asesinas ("Natural Killer"), han sido de especial interés en las investigaciones de la patogénesis de la Psoriasis, por su probable nexos con la respuesta inmunológica innata y adquirida, ya que se ha demostrado su presencia en lesiones psoriásicas agudas y crónicas, así como la producción por ellas de citocinas proinflamatorias.

De tal manera que como se describió desde 1972, la región del locus del HLA del cromosoma 6 , está relacionado con la susceptibilidad a padecer la enfermedad, así posteriormente han sido estudiado otros locus de diferentes cromosomas, como el 1,2,4,8,16,17 y 20. Enfocándose la mayoría de éstos al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase 1, con interés particular fundamentado por diversos estudios, en el alelo para HLA Cw6 <sup>(21,22)</sup>.

Existe además otro estudio analítico acerca de diversos genes involucrados en pacientes con Psoriasis tipo I ó Juvenil, en donde demuestra que no sólo este locus para el HLA Cw6 es el responsable de la susceptibilidad para dicha enfermedad, sino que existen otros muy probablemente involucrados, entre los cuales se mencionan locus de genes CMH S, OTF 3 y MICA (11,22). De tal forma que, se han relacionado diversos locus para HLA específicos, como probables responsables en los 2 tipos de Psoriasis (Juvenil y del Adulto); encontrándose para el tipo 1 ó Juvenil: HLA Cw6, HLA B57 y HLA DR7 y para el tipo 2 ó del Adulto: HLA Cw2. Recientemente se ha publicado un locus en el cromosoma 4, que confiere cierta susceptibilidad <sup>(23)</sup>.

Demostrándose con lo anterior que la Psoriasis es una enfermedad con bases poligenéticas e inmunológicas que sin duda están involucradas en la fisiopatología de la enfermedad, en su evolución y en la prevalencia.(24)(Figura 3)

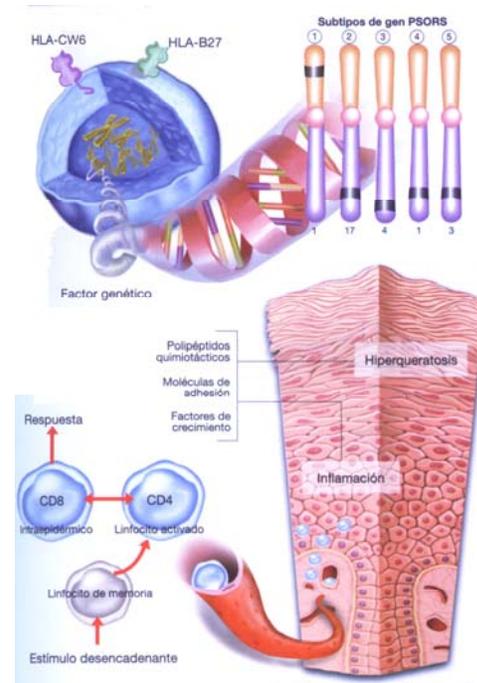


Figura 3

Fuente: Lépori L., Psoriasis y otras dermatosis frecuentes.,  
MiniAtlas.,Argentina.,2005.

## 6.- PATOGÉNESIS

Por mucho tiempo se sostuvo que la Psoriasis era una enfermedad principalmente epidérmica, sin embargo con el descubrimiento de los inmunosupresores como una buena opción terapéutica para la Psoriasis, cambió drásticamente el conocimiento que se tenía de ella. A esto se incluyen también las investigaciones acerca de la relación inmunológica y genética de la Psoriasis.

Actualmente la patogénesis se centra en los linfocitos T, presentes en los infiltrados dérmicos en lesiones recientes, junto a los macrófagos <sup>(7,8)</sup>.

Para que se desencadene la activación de los linfocitos T, y por consiguiente la cascada de fenómenos involucrados, se requiere la presencia de antígenos (aún no identificados de manera puntual), mismos que al ser reconocidos por las células presentadoras de antígenos (CPA) o células de Langerhans, provocan la maduración de ellas, así como su migración hacia los linfonodos regionales; y es en éstos donde las CPA interactúan con los linfocitos T nativos, dando por resultado la activación de éstos últimos. <sup>(25)</sup>

Este proceso requiere de al menos dos señales, la primera relacionada con la interacción de la CPA con su CMH asociado al antígeno y el receptor del Linfocito T; y la segunda, proveniente de la CPA hacia el linfocito T. De tal forma que estas interacciones resultantes ocasionan la activación del linfocito T y su proliferación y algunos de estos linfocitos se convierten en células T de memoria. Dichas células se transportan por la circulación sanguínea, extravasándose eventualmente algunas desde el endotelio a los sitios de inflamación cutánea.

Un momento muy importante en este paso de linfocitos T hacia la zona de piel inflamada es la interacción de moléculas de superficie de éstas células (LFA-1) con las del endotelio (ICAM-1). <sup>(11,20,26)</sup>

Es en la dermis o en la epidermis, en donde se encuentran los linfocitos T unidos a un antígeno “iniciador”, así como un grupo de citocinas secretadas por linfocitos y que son características de la respuesta inflamatoria de linfocitos Th1, en especial el  $IFN\gamma$  (Interferón gama), la IL2, y el  $FNT\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral alfa). Estas citocinas, son el resultado de la proliferación y la falta de madurez de los queratinocitos, así como de las alteraciones endoteliales asociadas. Lo anterior más la interacción de la IL8, dan por resultado todo el fenómeno observado en la Psoriasis, que sin duda incluye a otras células y químicos involucrados en su desarrollo, mismos que no son del todo conocidos. <sup>(25)</sup>

Se sabe que numerosas citocinas están presentes en un fenómeno inflamatorio donde están presentes además los linfocitos T. Y después de su interacción con las CPA, los linfocitos CD8+ maduran, proliferan y vuelven a entrar en la circulación sanguínea para después migrar hacia la zona de piel afectada en donde se encuentra con el antígeno “iniciador “ ( de la respuesta) y secreta así nuevamente  $IFN\gamma$ .

El papel de la proliferación y maduración del queratinocito en el desarrollo de la Psoriasis, continua siendo de especial interés para el desarrollo de la enfermedad y continuará siendo uno de los principales propósitos en el tratamiento de la Psoriasis <sup>(7)</sup>.

De tal forma que los hallazgos clínicos típicos de la Psoriasis, el eritema y la escama, son el resultado de la proliferación exagerada y diferenciación anormal de

la epidermis, aunado al infiltrado inflamatorio linfocitario y los cambios vasculares asociados. (Figuras 4 y 5)

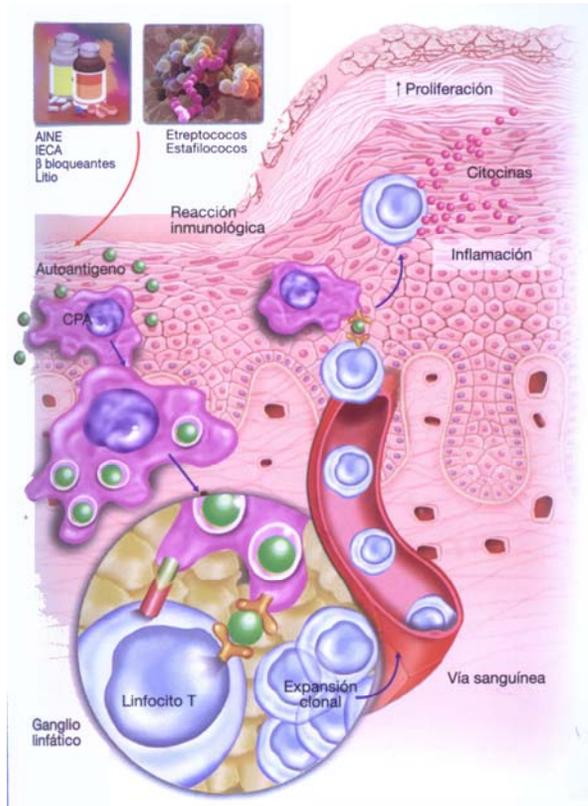


Figura 4

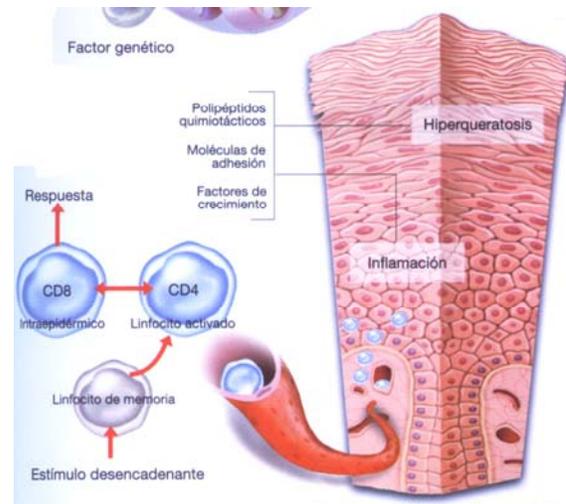


Figura 5

Fuente: Lépori L., Psoriasis y otras dermatosis frecuentes., Miniatlas., Argentina, 2005

Con lo que este estado proliferativo exageradamente aumentado de los queratinocitos está caracterizado por:

- Aumento en el número de células progenitoras epidérmicas.
- Aumento en el número de células en la fase de síntesis, del ciclo celular.
- Disminución en la duración del ciclo celular del queratinocito (de 311 horas, de la piel normal a 36 horas en el paciente con Psoriasis).
- Disminución en la duración de la maduración epidérmica (de 27 días en la piel normal, a 4 días en el enfermo de Psoriasis).

Se sabe que la diferenciación anormal en la piel del paciente con Psoriasis está relacionada con un retraso en la expresión de queratinas tipo 1 y 10 (presentes en la piel normal), así como con una sobreexpresión de las queratinas 6 y 16 (presentes en pieles reactivas o en proceso de curación) <sup>(27)</sup>.

## 7.- FACTORES DESENCADENANTES

Son aquellos capaces de producir una lesión característica de Psoriasis y entre éstos se conocen principalmente:

- a. Traumatismos físicos. Conocidos como fenómeno de Koebner (Koebner, 1872), presentes hasta en un 50% de los pacientes con Psoriasis, entre éstos <sup>(6)</sup>:
  - Endógenos (Dermatitis, Furúnculos, Herpes zoster, Liquen plano, Linfangitis, Miliaria, Fotosensibilidad, Pitiriasis rosada y Vitiligo).
  - Exógenos (Abrasiones, acupuntura, aplicación de irritantes, quemaduras químicas o físicas, picaduras, electro desecación, escoriaciones, congelamiento, incisiones, laceraciones, compresión, radiaciones, frotamiento, escarificación, raspados, rasguños, rasurado, injertos de piel, pruebas cutáneas, cirugía, eliminación de la tela adhesiva, tatuajes y vacunas).
- b. Infecciones, tanto en el inicio como en aquellos casos de exacerbación. Se ha asociado con mayor frecuencia a la Psoriasis guttata, posterior a 1-2 semanas de una infección estreptocócica aguda, demostrándose esta bacteria como antígeno desencadenante. Además de otros patógenos como el VIH (virus de inmunodeficiencia humana) tipo 1, VPH (virus de papiloma humano) <sup>(28)</sup>.
- c. Estrés. Notándose hasta en un 99% de los pacientes, en su mayoría niños mostrando una tasa de exacerbación de hasta el 90% <sup>(5,6,24)</sup>. Lo cual ha hecho que se etiquete como una enfermedad psicosomática por algunos autores, al afectar la imagen social y ocasionar un estado depresivo. <sup>(29,30)</sup>
- d. Fármacos. Se ha documentado la exacerbación de la enfermedad ante el uso de ciertos medicamentos como lo son los glucocorticoides, incluso los

administrados por vía tópica. Así los antipalúdicos se han asociado también a la exacerbación de la enfermedad, el litio, los beta-bloqueadores beta-adrenérgicos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.<sup>(31)</sup>

- e. Alcoholismo y Tabaquismo. Según un estudio prospectivo con duración de 10 años, demostrando que el consumo diario de 2 copas de vino aumenta el riesgo de aumentar la severidad de la Psoriasis en pacientes con dicha enfermedad.<sup>(31)</sup> Brown A, en el año 2005, demostró en una población estadounidense que un 37% de los pacientes con Psoriasis eran fumadores, con lo que proponen al tabaquismo en relación al inicio de la Psoriasis.<sup>(32,33)</sup>

## 8.- CLASIFICACIÓN

Se sabe que aquellos pacientes que cuentan con familiares padeciendo igualmente Psoriasis, tienen un riesgo mayor de presentar dicha enfermedad, y a determinada edad que generalmente es a edades tempranas, y esto relacionado con las bases genéticas de la Psoriasis que ya se describirán a continuación. Es por ello que la clasificación de la Psoriasis debe tomar en cuenta tanto la edad, como la presentación clínica, además de los antecedentes genéticos, clasificándose en los tipos I y II (Formas juvenil y del adulto).<sup>(1,34)</sup>

- I. Juvenil
  - a. De la piel cabelluda
  - b. De la zona del pañal
  - c. De uñas
  - d. Pustulosa
  - e. En gotas
  - f. Folicular
  - g. Eritrodérmica
  - h. Universal
- II. Del adulto
  - A. Por la localización:

- a. De la piel cabelluda
- b. Facial
- c. Palmoplantar
- d. Ungueal
- e. De pliegues (invertida)
- f. De glande y prepucio
- g. Laríngea y ocular
- h. Bucolingüal
- i. Eritrodérmica
- j. Generalizada aguda de von Zumbusch

B. Por la morfología:

- a. Gotas
- b. Placas
- c. Anular
- d. Gyrata
- e. Numular
- f. Ostrácea
- g. Circinada
- h. Pustulosa

Éstos dos tipos de Psoriasis, clasificados según su edad de presentación son indistinguibles clínicamente, y no hay algún estudio de laboratorio que nos ayude a diferenciarlo, como lo pudieran ser los marcadores genéticos más que la edad del paciente , aunque existe cierta predilección en la presentación clínica, sin ser determinante.

Esta dermatosis se ha documentado en recién nacidos y hasta en un paciente de 108 años de edad, sin embargo existe una predilección en la edad, siendo así la tipo I o Juvenil, con edad promedio de aparición a los 20 años, además, con antecedentes familiares, y relación con HLA (Antígenos Linfocitarios Humanos) en un 85% con HLA Cw6 y probable con HLA B13 y B17, misma que tiende a tener una presentación más generalizada, resistente a tratamiento y más grave.(6) Y la

tipo II o del Adulto con aparición tardía, a los 60 años de edad aproximadamente, en raras ocasiones con antecedentes familiares, no hay relación con el HLA y la evolución clínica es benigna <sup>(1,23,35)</sup>

Se menciona de acuerdo a varios estudios en relación a la edad de presentación de la Psoriasis y al sexo que, en los hombres los primeros signos aparecen a una edad media de 29 años y en las mujeres en una edad media de 27 años, muy similar en ambos sexos. <sup>(6)</sup>

Sin embargo un estudio reciente demostró en una población de 11,366 pacientes con Psoriasis un pico de presentación durante la pubertad, y dos más a los 30 y 50 años de edad, así como un mayor riesgo para la presentación a edades tempranas en aquellas personas con uno o más familiares afectados, teniéndose así un aumento en su incidencia proporcional al número de familiares afectados <sup>(17)</sup>.

Lo cual se relacionó a tres posibles factores involucrados:

1. La variabilidad en genes otorgando mayor o menor probabilidad para el desarrollo de la Psoriasis en coexistencia con ciertos factores ambientales.
2. La presencia de otros genes como aquellos que determinan los tipos de HLA que favorezcan la presentación a edades tempranas.
3. Ciertos períodos de la vida como la pubertad o la menopausia, en los cuales puede existir otro factor asociado relacionado con los cambios hormonales.

Determinándose en dicho estudio una predilección muy evidente alrededor de la pubertad, sin olvidar los otros dos picos a los 30 y 50 años, sugiriendo tres tipos de Psoriasis de acuerdo a la edad de presentación <sup>(17)</sup>.

## 9.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones cutáneas de la Psoriasis como ya se había mencionado son características, observándose: bordes delimitados, superficie escamosa color blanco o plateado y no adheridas, piel por debajo de la escama con eritema brillante y homogéneo, y por último el signo de Auspitz, o de rocío sangrante

(gotitas de sangre sobre la superficie de piel eritematosa, secundario al raspado mecánico de placa psoriásica para quitar la escama).

Lesión típica: placa eritemato-escamosa de forma variable. (Figura 6)



Figura 6

Fuente: Consulta externa CDP

En uñas, las alteraciones se presentan con frecuencia y de forma variable <sup>(34,36)</sup> desde hoyuelos en la lámina ungueal, hasta onicodistrofias severas o pérdida de la uña. (Figura 7)



Figura 7

Fuente: Consulta externa CDP

Se han descrito de manera característica tres morfologías que son:<sup>(6)</sup>

1. Hoyuelos puntiformes en la placa ungueal.
2. Manchas amarillentas por debajo de la placa ungueal, con predominio en región distal, probablemente secundario a la alteración del lecho ungueal.
3. Onicodistrofia severa, secundario a la alteración de la matriz ungueal.

Dentro de los patrones clínicos de la presentación cutánea de la Psoriasis, tenemos:

1. Psoriasis estacionaria crónica, en placas o Psoriasis vulgar.

Patrón más frecuente, caracterizado por lesiones eritemato-escamosas pequeñas que confluyen en placas, que pueden persistir por años, con una producción constante de escamas y con poca o nula variación en la distribución topográfica de la enfermedad. Predilección por piel cabelluda, codos, rodillas, región retroauricular, área lumbar y umbilical. El borde de dichas lesiones eritemato-escamosas en placas suelen tener un aspecto cartográfico y pueden extenderse en forma lateral, adquiriendo una configuración circinada, con la desaparición de la lesión en el área central (Psoriasis anular). Así también puede presentarse en pliegues (Psoriasis invertida), sin presentar escama. (Figura 8)



Figura 8

## 2. Psoriasis Eruptiva (Guttata o en gotas).

Patrón típico, caracterizado por lesiones pequeñas, de 0.5-1,5cm de diámetro, localizadas en la parte superior del tronco y región proximal de las extremidades. Se presenta con mayor frecuencia en niños y adolescentes, es decir, a edades tempranas. Y se considera a la infección pos-estreptocócica como factor desencadenante o exacerbante principal de la enfermedad, sin olvidar los mencionados previamente. Frecuentemente este tipo de Psoriasis está precedido por una erupción medicamentosa macular diseminada; otros autores la han atribuido a una infección bacteriana y de ahí la propuesta terapéutica con antibióticos e incluso quirúrgica. <sup>(37)</sup> (Figura 9)



Figura 9

Fuente: Consulta externa CDP

## 3. Eritrodermia psoriásica.

Representa el 1-2% de todos los casos <sup>(31)</sup>. Es una forma generalizada de la enfermedad, afectando gradualmente o en forma aguda (en niños) más del 85%

de la superficie corporal incluyendo a las uñas. Generalmente en esta variedad están presentes todos los síntomas con una descamación menos severa que el eritema y manifestaciones generales, como temblor fino, escalofrío y fiebre; mismas que se reflejan en estudios de laboratorio, con una disminución de ácido fólico, hierro, hipoalbuminemia y leucocitosis. (Figura 10)



Figura 10

Fuente: Consulta externa CDP

#### 4. Psoriasis pustulosa.

También conocida como Psoriasis de von Zumbusch, considerada una variante aguda de la Psoriasis que en contadas ocasiones se asocia a otra forma de Psoriasis. Presentando una evolución recidivante y sintomatología general, como fiebre de varios días de duración y malestar; esto asociado a la aparición brusca de pústulas estériles de 2-3mm de diámetro en tronco y extremidades, incluyéndose las alteraciones ungueales. La cara permanece por lo general sin lesiones. (Figura 11)



Figura 11

Fuente: consulta externa CDP

#### 5. Psoriasis pustulosa anular.

Rara variante de la forma pustulosa, con tendencia a diseminarse y a formar anillos extensos.

#### 6. Psoriasis Pustulosa localizada.

Se presenta en dos condiciones distintas (La Psoriasis pustulosa palmoplantar y la Acrodermatitis continua de Hallopeau) y no presenta manifestaciones sistémicas.

De acuerdo a la topografía de la Psoriasis, podemos mencionar otras formas clínicas particulares:

##### 1. Psoriasis de los pliegues

Conocida también como Psoriasis invertida por presentarse en pliegues de flexión, y debe de sospecharse ante pacientes con intertrigo de larga evolución. La topografía que predomina es en pliegue interglúteo, inguinal, región genital, submamaria, umbilical y excepcionalmente en huecos poplíteos, axilares o interdigitales plantares. Esta erupción se caracteriza por una placa eritematosa, continua y brillante, lisa, sin escama o muy poca. (Figura 12)



Figura 12

Fuente: consulta externa CDP

## 2. Psoriasis de piel cabelluda y cara

Una de las formas más frecuentes, y frecuentemente asociada a lesiones con distribución diseminada. Se presentan placas de tamaño variable eritemato-escamosas circunscritas, con forma regular y delimitadas. A diferencia de la dermatitis seborreica, la escama es gruesa y seca, por lo que no se pega a la piel cabelluda. Por lo general no ocasiona alopecia, sin embargo pudiera presentarse en lagunas áreas muy queratósicas. La cara por otro lado es una localización poco frecuente y generalmente con presentación leve, y poco característica a diferencia del niño, en el que las lesiones en gotas son muy sintomáticas. Cuando se presenta en la oreja, el aspecto es clásico, afectando el conducto auditivo externo y la concha, así como el área supra y retroauricular. Considerándose desde el año 2004 a la Psoriasis facial como un marcador de severidad, con lo que su detección temprana contribuye a otorgar un tratamiento adecuado. (38,39) (Figura 13)



Figura 13

Fuente: consulta externa CDP

#### 4. Psoriasis palmoplantar

El diagnóstico no es tan sencillo, ya que frecuentemente se presenta de manera aislada, siendo en general bilateral y habitualmente presentándose como manchas policíclicas o redondeadas bien delimitadas y recubiertas con escama amarillenta, seca y dura, en muchas de las ocasiones es tan gruesa la escama que ocasiona incluso fisuras. En manos suele afectar además las muñecas. También puede presentarse como “clavos” psoriásicos y con localización palmar, en eminencia tenar e hipotenar. Consisten en elevaciones color gris, con consistencia firme, cuyo centro al exfoliarse deja una pequeña depresión discoide. La queratodermia difusa afecta palmas y plantas, de manera difusa homogénea con consistencia dura y grosor importante, mostrando siempre un contorno circinado con base rosa o eritematosa, que sugiere una queratodermia palmoplantar de otra etiología, y puede presentarse en la circunferencia de los talones, produciendo la hiperqueratosis fisurada de los talones<sup>(40)</sup>. (Figuras 14 y 15)



Figura 14



Figura 15

Fuente: consulta externa CDP

## 5. Psoriasis en uñas

Observada en un 30-50% de los pacientes, asociada a la forma cutánea(31). Pudiéndose afectar cualquier estructura del aparato ungueal. Entre las manifestaciones más representativas y estudiadas se encuentran: depresiones punteadas cupuliformes u hoyuelos, que dan al dedo un aspecto de dedal. La Rugosidad o Traquioniquia que consiste en la pérdida de la transparencia de la uña, así como leuconiquia pudiendo afectar la totalidad de la uña. Lo anterior asociado a fragilidad ungueal y debido a la afectación de la matriz ungueal, la destrucción total de la uña. Otra de las manifestaciones es la onicolisis psoriásica, en la que se observa una coloración amarillenta- cobriza en la parte proximal y un color grisáceo en la distal, misma que se desprende. Se manifiesta además la llamada “mancha de aceite” (ovalada y rojiza), o bien como hematomas filiformes (en papilas dérmicas).La paroniquia puede evidenciarse secundaria a la afección psoriásica, como eritema y escama que puede asociarse a pústulas subungueales y periungueales en las formas pustulosas, o tener una sobreinfección bacteriana,

candidiásica o dermatofítica, modificando así la clínica de la Psoriasis ungueal <sup>(41)</sup>.  
(Figura 7)

#### 6. Psoriasis de las mucosas

Localización muy poco frecuente de la Psoriasis vulgar, más frecuente en la forma pustulosa; siendo las regiones afectadas:

- Glande (como manchas eritematosas poco infiltradas, delimitadas poco o nada escamosas, con evolución crónica).
- Mucosa yugal o gingival (como placas blanquecinas o liquenoides, manchas grises, amarillentas o rojas).
- Lengua (con aspecto similar al de la lengua geográfica o a la glositis marginal exfoliativa, típico en la forma pustulosa generalizada), Ojo (excepcionalmente, mostrándose por ejemplo a la iridociclitis como patología asociada a la Psoriasis).

## 10.- INDICE DE ACTIVIDAD E INTENSIDAD DE LA PSORIASIS (PASI)

Se utiliza para clasificar la severidad de las lesiones y valorar la eficacia del tratamiento, considerándose la extensión de las lesiones y la intensidad de la enfermedad <sup>(42-45)</sup>. Lo anterior en base a la siguiente fórmula:

- 0.1 (E+G+Es) x área afectada de la cabeza +
- 0.3 (E+G+Es) x área afectada del tronco +
- 0.2 (E+G+Es) x área afectada de las extremidades superiores +
- 0.4 (E+G+Es) x área afectada de las extremidades inferiores

El valor que se otorga a cada área afectada está en relación al porcentaje de piel afectada, misma que recibe un valor del 1 al 6 con base a las siguientes proporciones:

- 1-9% = 1
- 10-29% = 2
- 30-49% = 3
- 50-69% = 4
- 70-89% = 5
- 90-100%= 6

De ésta manera, E= eritema, G= grosor, Es= escama, lesiones a las cuales se les asigna una puntuación del 0 al 4, de acuerdo a la evaluación siguiente:

- 0= Ausente
- 1= Leve
- 2= Moderado
- 3= Grave
- 4= Muy grave

Siendo la máxima puntuación de setenta y dos y la mínima de cero. Considerándose a la Psoriasis de placas leve a moderada aquella con una puntuación menor de 10 y una superficie corporal afectada menor del 10%. <sup>(44)</sup>

El uso del PASI de igual manera que al evaluar la severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, permite observar su relación con el significado clínico en los pacientes, así como su relación con la calidad de vida, siendo hasta ahora el único método clinimétrico validado internacionalmente <sup>(47)</sup>. Proponiéndose desde el año 2004, al PASI 50, es decir, con una mejoría del 50% con respecto de la evaluación basal y no del 75%, como antes se proponía, para mostrar dicho significado clínico reflejado en la calidad de vida. <sup>(48,49)</sup>

## 11.- ENFERMEDADES ASOCIADAS

Se conoce a la Artritis Psoriásica, como la única manifestación extracutánea, sin embargo su asociación no ha sido definida, siendo lo definitivo la vinculación entre la artritis y la Psoriasis. Antecediendo en un 70% de los pacientes afectados las manifestaciones cutáneas a las articulares. <sup>(50)</sup>

El antígeno HLA- B27, mismo que también se asocia a otras enfermedades como la espondilitis anquilosante y la colitis ulcerosa, es el probable responsable de dicha relación.

Se habla de un mayor riesgo entre los pacientes con Psoriasis para presentar algún tipo de cáncer tanto sistémico como cutáneo, sin relacionar dicho riesgo con la fototerapia administrada como tratamiento a algunos pacientes y sin especificarse alguna neoplasia relacionada con la enfermedad <sup>(51)</sup>.

Por otro lado se ha documentado la afección concomitante en el paciente con Psoriasis junto a otras dermatosis incluso preexistentes, entre ellas la Dermatitis Atópica y el Pénfigoide Ampoloso, sin determinarse su verdadera asociación <sup>(52)</sup>

## 12.- COMPLICACIONES

La Psoriasis pustulosa generalizada, considerada como una presentación grave de la enfermedad, es la que se asocia a manifestaciones sistémicas y se caracteriza por episodios febriles de 39° a 40° C, seguidos por la aparición de pústulas, aunado a ello se presenta sintomatología general, en la cual se incluye pérdida ponderal, astenia, leucocitosis, hipocalcemia y aumento en la velocidad de

sedimentación globular. Siendo en tal caso mortal para el enfermo, debido a la repercusión sistémica originando falla cardiaca congestiva e infecciones interrecurrentes.

Se conocen ciertos factores desencadenantes de esta variedad, entre ellos: sustancias irritantes, el embarazo, los anticonceptivos orales, el litio, las infecciones, la hipocalcemia secundaria a la hipoalbuminemia y la interrupción de la terapéutica con glucocorticoides <sup>(6)</sup>.

### 13.-DIAGNÓSTICO

El interrogatorio es una herramienta útil, ya que arroja información relacionada con la familia y con factores de riesgo, sin embargo es la clínica la que no tiene confusión en la mayoría de los casos, considerando que la forma más frecuente es la vulgar o en placas. Y a pesar de ello en la mayoría de las formas clínicas esta presente una tríada que sólo varía en grado e intensidad: eritema, escama e infiltración. Con lo cual el examen clínico es el más importante para su diagnóstico, sólo en áreas poco frecuentes de presentación se dificulta el diagnóstico, como lo son los genitales, áreas flexoras, palmas y plantas, formas graves pustulares o eritodérmicas <sup>(3)</sup>.

### EXAMENES DE LABORATORIO

Los cambios demostrados en estudios de laboratorio de pacientes con Psoriasis se describen a continuación por orden de frecuencia:

- Elevación del ácido úrico
- Anemia leve
- Equilibrio nitrogenado negativo
- Aceleración de la velocidad de la eritrosedimentación
- Aumento del nivel de alfa-2 macroglobulina
- Alteraciones de las inmunoglobulinas (aumento de las IgA, y de complejos inmunes)

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Ante una enfermedad frecuente, es obligado el no olvidar otras que compartan expresiones clínicas. Entre ellas se encuentra una extensa lista que a continuación se muestra, misma que incluye dermatosis para las cuales es importante determinar el diagnóstico por medio del estudio histopatológico. Entre dichas entidades encontramos:

- ◆ Pitiriasis rosada de Gibert
- ◆ Eccematides
- ◆ Dermatitis seborreica
- ◆ Pitiriasis rubra pilaris
- ◆ Sifilides secundarias.
- ◆ Liquen plano en su forma eritematoescamosa
- ◆ Péñfigo seborreico de Senear- Usher
- ◆ Parapsoriasis en gotas
- ◆ Toxidermias psoriasiformes
- ◆ Enfermedad de Bowen
- ◆ Enfermedad de Paget
- ◆ Micosis fungoide

## HISTOPATOLOGÍA

Se observan cambios microscópicos en la epidermis y dermis superficial de las lesiones de Psoriasis, así, las características histológicas características de acuerdo a la variedad clínica son:

1. Psoriasis vulgar (en placas): Epidermis con espesor aumentado de 3 a 5 veces lo normal, aumento de la capa córnea (Hiperqueratosis), en la que se muestran algunos núcleos en ciertas áreas, llamado también hiperqueratosis con paraqueratosis focal, con disminución marcada o ausencia de la capa granulosa y un número mayor de mitosis en comparación con la piel normal.<sup>(53)</sup> En la dermis se observa elongación de las papilas, así como un infiltrado inflamatorio moderado perivascular, compuesto de linfocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos.

Distinguiéndose grupos de leucocitos polimorfonucleares en dermis o epidermis, en donde se pueden asociar con una espongirosis focal así como necrosis celular, ocasionando la formación de los llamados “microabscesos de Munro”, formado por estos leucocitos polimorfonucleares en la epidermis.

2. Otros tipos de Psoriasis: las diferencias están relacionadas con las características clínicas, como lo es la Psoriasis Guttata, en la cual la evolución no es crónica (1-2 semanas) y el infiltrado inflamatorio es mayor, además que a diferencia de la anterior, se observan eritrocitos extravasados en las áreas suprapapilares., de tal forma que como se mencionó previamente las manifestaciones clínicas van de la mano con los cambios histopatológicos.<sup>(53)</sup>

Con métodos específicos como la inmunohistoquímica, se observan linfocitos CD4+ , macrófagos y células dendríticas en dermis; así como linfocitos CD8+ en epidermis.<sup>(26)</sup>

#### 14.- TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento en el paciente con Psoriasis es aminorar la gravedad de las lesiones a fin de que la enfermedad no le impida al paciente realizar sus actividades cotidianas, ya que hasta este momento no se conoce una terapia curativa. También para hacer un mejor uso de los tratamientos clásicos de manera aislada, en combinación a los actuales o bien, los actuales de manera aislada.<sup>(54-56)</sup>

Conociendo la patogenia de la Psoriasis, así como la relación clínico-patológica de las lesiones, los diversos tratamientos existentes van encaminados a disminuir la inflamación, frenar en lo posible la proliferación de los queratinocitos y disminuir la vasodilatación, consiguiéndose una disminución en el número de lesiones y de superficie corporal afectada.

Sin embargo, a pesar de conocer éstas características, múltiples tratamientos son empíricos y se obtienen buenos resultados, disminuyendo la gravedad de las lesiones.

Una forma sencilla de clasificarlos y describirlos:

- A) Agentes sistémicos
- B) Agentes tópicos
- C) Fototerapia y Fotoquimioterapia

### **A) Agentes Sistémicos**

En este grupo se incluyen los siguientes:

#### 1. Citostáticos

El más utilizado de este grupo es el Metotrexate, a dosis iniciales de 2.5mg semanales, vía oral ó 5mg por semana ,vía oral. Aumentándose la dosis de acuerdo a la respuesta obtenida del paciente <sup>(57)</sup>. Su eficacia se relaciona con su acción antimitótica, así como su efecto inmunosupresor y antiinflamatorio; obteniéndose un efecto terapéutico rápido, desde la segunda semana. <sup>(58)</sup>

La Hidroxiurea, prescrita en casos muy individuales, en cuanto a su farmacodinamia, similar al metotrexate, pero con una menor eficacia y numerosos eventos adversos. <sup>(40)</sup>

#### 2. Retinoides

Dentro de ellos la Acitretina es el más utilizado a dosis iniciales de 0.3 a 0.5mg/ kg/ día. Administrándose no más de 50mg/día y ajustándose la dosis de acuerdo a la respuesta del paciente. Está indicada en la Psoriasis pustulosa, y actúa por su efecto antimitótico, antiinflamatorio (en polimorfonucleares) e inmunoregulador.

#### 3. Ciclosporina

Péptido de estructura cíclica, cuya principal acción (aún hipotética), es la inmunosupresión sobre los linfocitos T CD4, así como en las células de Langerhans en su función como presentadora de antígenos , en la expresión de

las moléculas de adhesión sobre células endoteliales. Así como otra acción citostática sobre los queratinocitos e interacción con los fenómenos de transducción transmembrana, en especial del sistema de la proteína cinasa C.(31)

#### 4.Otros

Calcitriol, a dosis de 0.5microgramos/día, de acuerdo a dosis – respuesta, administrándose una dosis no mayor a 2.3 microgramos/día, con un efecto antiproliferativo y con un riesgo elevado de hipercalcemia.

Sulfazalasina, con respuesta anecdótica en la Psoriasis cutánea.

Glucocorticoides, a dosis antiinflamatorias (0.5mg/kg/día) o inmunosupresoras (1mg/kg/día). Sin embargo su uso se ha limitado por el riesgo de presentarse una exacerbación de la enfermedad, con la probable transición a la variedad grave pustulosa generalizada luego de suspenderlos.(40) Existen así otros reportados como: los derivados del ácido fumárico (monofumarato y dimetilfumarato), ácidos grasos esenciales como el omega 3 y sus derivados, recomendándose incluso dosis de 5-10g/día. El AZT en pacientes que además están infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Antihistamínicos tipo H2, Factor de necrosis tumoral alfa, derivados de la somatostatina, y otros que se encuentran en vías de investigación.

### **B) Agentes Tópicos**

Indicado en pacientes con una afección menor al 10% de la superficie corporal.<sup>(59,60)</sup>

Representan más del 50% de la terapéutica empleada y en este grupo se incluyen<sup>(36)</sup>:

#### 1.Queratolíticos

Compuestos que inducen la destrucción de la queratina, como lo son: Ácido salicílico al 2-10%,en vehículos adecuados a la topografía a tratar.

La Urea en concentraciones mayores del 10%, en bases oleosas, con el mismo fin.

## 2.Corticoterapia

Continúan siendo los agentes presentes con mayor frecuencia para el tratamiento de la Psoriasis leve a moderada. <sup>(61)</sup>

Por su acción antiinflamatoria, con un efecto vasoconstrictor, inmunosupresor sobre las células de Langerhans, linfocitos activados y Polimorfonucleares, se utilizan de mediana y alta potencia de una a dos aplicaciones al día (6). Su uso puede ser de manera aislada o bien combinada con el calcipotriol <sup>(59,62)</sup>

## 3.Reductores

Su acción es la de intervenir en la oxidorreducción, sin embargo desde 1998 la Comisión Europea los prohibió por su efecto cancerígeno, mismo que no ha sido demostrado como una relación directa. En este grupo se incluyen: Alquitrán de hulla, Ictiol, Alquitrán de origen vegetal, además del Dioxiantranol, del cual deriva la Antralina o Ditranol.

## 4.Derivados de la vitamina D

Uno de los avances actuales más exitosos para el tratamiento de las Psoriasis y otras dermatosis. Actúa sobre el calcio y la regulación génica, inhibiendo así la proliferación y diferenciación de los queratinocitos <sup>(63,64)</sup>, además de tener cierto efecto inmunomodulador, modificando múltiples funciones linfocitarias <sup>(28,65)</sup>, como lo es la disminución en la producción de citocinas inflamatorias de éstas.

## 5.Retinoides

A pesar de ser considerados como poco tolerados, es hasta el año de 1999 cuando se introduce al mercado un retinoide de cuarta generación (Tazaroteno), el cual ha demostrado una eficacia similar a los corticoides de alta potencia, y con una duración de acción más larga, limitándolo parcialmente por sus efectos irritantes. <sup>(40)</sup>

### **C) Fototerapia y Fotoquimioterapia**

Otro tipo de terapéutica que se clasifica como un tratamiento de tipo físico, en el cual se habla de la Fototerapia y Fotoquimioterapia.

Ya mucho se ha escrito del beneficio del sol en éstos pacientes con Psoriasis, lo cual ha justificado su uso desde el siglo XX, pero de manera artificial, demostrándose su efecto directo sobre la acción mitótica del queratinocito a nivel de los ácidos nucleicos y genes; así como la acción inmunomoduladora al inhibir la actividad de las células de Langerhans y de los linfocitos T. <sup>(66-68)</sup> Mostrándose mejores resultados con la radiación UVA (ultravioleta tipo A), y utilizándose además en conjunto con Psoralenos, en pacientes con afección de la superficie corporal mayor del 40%, usándose en diversas modalidades, con retinoides sistémicos (Acitretina), logrando con ello disminuir la dosis de los retinoides y de la radiación UVA.<sup>(69)</sup> Con lo cual algunos autores siguen considerando a la Fotoquimioterapia con Psoralenos y radiación UVA (PUVA), como lo más efectivo para la Psoriasis; sin embargo a pesar de ello su uso continua declinándose por la remota pero presente asociación a malignidad. <sup>(61)</sup>

### **NOVEDADES TERAPÉUTICAS**

A pesar de que la Psoriasis sigue siendo una enfermedad incurable, existen numerosos tratamientos novedosos, basando su mecanismo de acción tanto en la inmunopatogénesis, como en la genética; tratándose de esta manera de obtener mejores resultados terapéuticos, aunque no siempre evitando eventos adversos graves y mortales de tipo infeccioso y oncológico. <sup>(70,71)</sup>

En los últimos años existen nuevos medicamentos que basan sus estrategias terapéuticas en los siguientes aspectos:

1. La inhibición de actividad, proliferación y migración de linfocitos T hacia la piel afectada.
2. Depleción de la actividad de los linfocitos T.
3. Inhibición de la adherencia de células inflamatorias.
4. Inhibición del efecto de las citocinas proinflamatorias.
5. Administración de citocinas antiinflamatorias.

Ejemplo de éstos lo son aquellos de origen biológico con una acción más específica frente a citocinas y células involucradas en la inflamación, como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), Interleucinas 4, 10.<sup>(15)</sup>

Gracias a esta intensa búsqueda por mejores opciones terapéuticas, es que en el año 2003 la FDA (Federal Drug Association), en EEUU aprobó dos nuevos medicamentos de origen biológico (Alefacept o Amevive y el Efalizumab o Raptiva), dándose un gran paso en la continua investigación hacia el mejor tratamiento.

La terapéutica tradicional parecen tener un efecto más paliativo que curativo, debido a que su efecto va dirigido a la proliferación y diferenciación de los queratinocitos ( queratolíticos, alquitranes, glucocorticoides), conociéndose poco su efecto selectivo sobre el sistema inmunológico.

Quizá una de las limitantes en la nueva generación de los agentes antipsoriáticos sea la tolerabilidad o capacidad del paciente para obtener un resultado terapéutico benéfico con la menor cantidad de eventos adversos y es por ello que en la actualidad se encuentran numerosos agentes en estudios pilotos para diversas formas clínicas de la Psoriasis en fase II y III de investigación, lo cual habla del gran interés científico y médico por tener una mejor opción terapéutica que en la medida de lo posible sea más curativa que paliativa, conociendo la etiopatogenia de la enfermedad.<sup>(70,72)</sup>

En los últimos años se han aprobado cinco nuevos agentes terapéuticos para la Psoriasis, incluyéndose en ellos terapéuticas tópicas y sistémicas, así como nuevos regímenes de fototerapia y agentes inyectables.<sup>(61)</sup> De tal forma que con el amplio desarrollo científico de los últimos años, se han demostrado grandes avances, como lo es la técnica de recombinación del DNA con la cual ha sido posible obtener nuevos agentes de tipo biológico que se diseñan con un fin terapéutico específico, esperándose así respuestas fisiológicas muy exclusivas. Dentro de las moléculas humanas más estudiadas con este fin son:

- . Citocinas humanas recombinantes o Factores de crecimiento
- . Anticuerpos monoclonales<sup>(73,74)</sup>
- . Proteínas de unión

Encontrándose además la utilidad de dichos agentes biológicos en otros campos de la medicina, esperándose que pronto lo sean de manera exitosa en el de la Dermatología. <sup>(27,75)</sup>

#### 15.- RIBAVIRINA

En esta búsqueda por encontrar nuevas modalidades terapéuticas se propone a la Ribavirina como agente terapéutico tópico para la Psoriasis en placas moderada en el adulto.

Conociéndose de la Ribavirina (1-β-D.ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida), que es un nucleósido análogo descubierto en 1972, que ejerce una actividad inhibitoria pero no virucida “in vitro” contra la mayoría de las familias virales de RNA y DNA (p.e. herpes simple, hepatitis C o virus del sarampión). El mecanismo preciso por medio del cual la Ribavirina inhibe la replicación no ha sido claramente establecido. El medicamento debe ser inicialmente fosforilado dentro de las células infectadas para ser efectivo. Para el virus, la inhibición de la IMP deshidrogenasa por el monofosfato de Ribavirina da como resultado una depleción del GTP, lo cual bloquea el “primer” o iniciador de RNA para la síntesis de DNA <sup>(76)</sup>. También se ha postulado que la Ribavirina pueda intervenir en el RNA mensajero e inhibir ciertos RNA virales <sup>(77)</sup>. Recientemente se ha demostrado que en los virus de RNA, la Ribavirina actúa a través de una mutagénesis letal del genoma viral, presentando un nuevo mecanismo de acción antiviral.

Actualmente la Ribavirina se usa clínicamente vía oral como terapia coadyuvante en combinación con el interferón alfa para pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. Para el tratamiento de las infecciones por virus sincicial respiratorio y en el mercado alemán desde 1993 en su forma de aerosol. Su eficacia y seguridad demostrada ha sido validada en numerosos estudios clínicos. Desde 1991 tiene además la Ribavirina una clasificación de Orphan drug para el tratamiento de la fiebre hemorrágica con síndrome renal en EEUU.

Fue aprobada en 1985 por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos de América, para el tratamiento de infección severa por el virus sincicial respiratorio en niños. Más tarde, en 1987, se dan a conocer por medio de

publicaciones las recomendaciones acerca de su uso, así como del establecimiento de guías en base al tratamiento de dicha infección.<sup>(77)</sup>

La Ribavirina es un nucleósido triazol sintético, cuyo mecanismo de acción se atribuye a la de inhibir la replicación de virus de DNA y RNA, por lo que es considerada de amplio espectro.<sup>(74)</sup> Además se ha mostrado su efecto benéfico “in vitro” en contra de la replicación del VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), aunque por medio de mecanismos hasta ahora desconocidos. Se ha postulado que el hecho de retardar la progresión de la linfadenopatía persistente y generalizada frente a dicho virus, sea la causa por la cual tenga este efecto benéfico. De tal forma que el efecto de la Ribavirina sea más que antiviral, inmunomodulador.<sup>(78)</sup>

Otro estudio que apoya el probable mecanismo de acción inmunomodulador de la Ribavirina es el de Roberts, 1990.<sup>(79)</sup> Observándose que, administrándose vía oral a dosis de 1,600mg/ día durante 12 semanas hay una disminución notoria del número de células CD2 y CD4 ( 10 veces), otorgándose dicho resultado a un posible efecto linfotóxico.

Mucho se ha estudiado a cerca del efecto de la Ribavirina ante enfermedades virales por medio de la acción directa en el sistema inmunológico, postulándose hipótesis a cerca de su acción en linfocitos e interleucinas proinflamatorias. Lo cual la hace un medicamento interesante para el investigador.

En 1998, Ning Q observó “in vivo” e “in vitro” que la Ribavirina inhibe la producción de la interleucina 4 (IL-4) por medio de células T “helper” (Th2), así como por medio de las células Th1, en proporción a la dosis administrada, mientras que no se produce ninguna disminución en la producción del Interferón gamma (IFN  $\gamma$ ) por medio de células Th1.<sup>(80)</sup>

Otra actividad inmunosupresora de la Ribavirina se representa por la disminución de la proliferación linfocitaria, así como por la inhibición de la inducción de citocinas proinflamatorias producidas por macrófagos, como lo es el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT  $\alpha$ ) y la Interleucina 1 (IL- 1). De esta manera se conoce en cierta forma el efecto benéfico de la Ribavirina frente al desarrollo de la

Hepatitis Fulminante. De tal forma que se ha mostrado el efecto inhibitor de la Ribavirina frente a mediadores proinflamatorios.<sup>(80)</sup>

La biodisponibilidad de la Ribavirina vía oral es sólo del 45%, sin embargo al igual que el resto de sus vías de administración tiene una amplia distribución así como una larga vida media, resultando en una acumulación lenta y de varios días (30 días).<sup>(81)</sup>

El mecanismo exacto por el cual actúan en el sistema inmunológico los medicamentos antivirales es aún desconocido, a pesar de las múltiples suposiciones y adelantos con respecto a ello. Sin embargo, se sabe que algunos de ellos (Ribavirina, AZT, Ganciclovir), contribuyen a la disminución de la respuesta inmunológica frente a la proliferación celular, particularmente linfocitaria (“in vitro”). Con lo cual se atribuye la mejoría clínica ante una enfermedad viral a la óptima función del sistema inmunológico y de éste a la actividad linfocitaria.<sup>(82,83)</sup>

La Ribavirina ha sido bien tolerada tanto vía sistémica como tópica, por lo que ha sido utilizada desde hace más de 10 años en estudios comparativos y otros estudios piloto, sin registrarse eventos adversos clínicamente significativos.<sup>(84)</sup>

De tal forma que la Ribavirina tiene un gran potencial para actuar en diversas enfermedades y no sólo con el fin de disminuir la replicación viral, sino para mejorar el pronóstico de pacientes con enfermedades crónicas.<sup>(85)</sup> Lo cual la convierte en un medicamento controvertido e interesante, ya que no sólo estamos hablando de un medicamento con un efecto antiviral, sino también uno con efectos antiinflamatorios, así como inmunosupresores.

Así es como además de tener un efecto benéfico frente a una enfermedad aguda viral, lo tiene para aquella con efectos inflamatorios crónicos con una disminución linfocitaria hasta del 30% entre grupos de pacientes tratados con Ribavirina.<sup>(86)</sup>

Todos los mecanismos de acción evidenciados, aunque parcialmente a cerca del mecanismo de acción de la Ribavirina invitan a interesantes aproximaciones para elucidar su mecanismo de acción que aunque parece complejo, si es prometedor para el tratamiento de diversas enfermedades.

## 16.-CALIDAD DE VIDA

De acuerdo a la definición de salud, hecha por la OMS, no sólo es la ausencia de la enfermedad, sino la existencia del bienestar físico, mental y social, y es en base a esto que en las últimas décadas se ha dado especial importancia a la calidad de vida en todo paciente. Entendiéndose por ella como la evaluación subjetiva de la “gente” sobre las influencias de su estado de salud actual en su capacidad de alcanzar o mantener un nivel de funcionamiento general que les permite perseguir sus objetivos en la vida y que se refleja en general por una situación de bienestar <sup>(87)</sup>. Convirtiéndose además en un aspecto cada vez de mayor relevancia en la práctica e investigación clínica.

Y conociéndose que la Psoriasis, al igual que otras enfermedades dermatológicas puede producir un impacto negativo sobre la calidad de vida en el paciente, es que se ha convertido en una herramienta útil para la evaluación de la mejoría en el paciente con Psoriasis <sup>(88-90)</sup>. El cuestionario que evalúa el índice de calidad de vida en Dermatología, desde 1998, fue traducido al español, haciéndose con ello una adaptación transcultural <sup>(91)</sup>, y aprobándose para su uso en dicho idioma. <sup>(90-93)</sup> Éste cuestionario tiene la finalidad de evaluar de manera subjetiva el efecto de una dermatosis para cada paciente en los últimos siete días y consta de las siguientes preguntas:

- 1.- Durante los últimos siete días, ¿ha tenido, picor, dolor o escozor en su piel?
- 2.- Durante los últimos siete días, ¿ha sentido vergüenza o se ha sentido cohibido(a) a causa de sus problemas de piel?
- 3.- Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel le han interferido en ir de compras o cuidarse de la casa o la terraza?
- 4.- Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel han influido en la ropa que usted se ha puesto?
- 5.- Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel han afectado alguna actividad social o de tiempo libre?
- 6.- Durante los últimos siete días, ¿le ha sido difícil practicar algún deporte a causa de sus problemas de piel?

- 7.- Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel le han impedido trabajar o estudiar?
- 8.- Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel le han causado problemas con su pareja o con algún amigo(a), íntimo(a) o familiar?
- 9.- Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel han dificultado su vida sexual?
- 10.- Durante los últimos siete días, ¿el tratamiento de su piel ha sido un problema para usted, por ejemplo porque ha ensuciado el hogar o le ha quitado tiempo?

Para cada respuesta existen cuatro opciones que fluctúan desde “No, en lo absoluto”, “Un poco”, “Mucho” hasta “Muchísimo”, sólo en la pregunta número 7.- sólo hay dos opciones “sí o no”.

Para evaluar dicho índice se realiza una puntuación de acuerdo a cada respuesta y se hace una sumatoria al final, misma que se compara con la realizada antes del tratamiento, y de esta manera se puede evaluar la calidad de vida del paciente antes y después del tratamiento.<sup>(89)</sup> Existen así mismo otros cuestionarios, cuya finalidad sigue siendo la de evaluar la calidad de vida del paciente en diversas enfermedades, mismas que no son únicamente terminales, ya que como sabemos, no sólo las enfermedades terminales modifican nuestra calidad de vida.<sup>(92-94)</sup>

## PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

### 17.1 JUSTIFICACIÓN

Ante un padecimiento como la Psoriasis, con una distribución mundial y hasta nuestros días sin un tratamiento definitivo, se convierte en un blanco de interés tanto para los investigadores como para los clínicos en la búsqueda de nuevos medicamentos con un mejor resultado

Se propone como alternativa de tratamiento el uso de la Ribavirina en crema al 7.5% como agente inmunomodulador al inhibir la activación de los macrófagos, interrumpiendo el ciclo de autosustentación de los linfocitos con respuesta TH1, reduciendo además la liberación de citocinas proinflamatorias para los pacientes con Psoriasis en placas moderada.

### 17.2 HIPÓTESIS

La Ribavirina en crema al 7.5% aplicada para el tratamiento de la Psoriasis en placas moderada a razón de 2 veces al día es segura y efectiva en un 70% comparada con el placebo.

### 17.3. OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad y seguridad de la Ribavirina en crema al 7.5% administración tópica por 8 semanas, comparándola con la aplicación de placebo en pacientes adultos con psoriasis moderada en placas.

#### 17.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la eficacia y seguridad de la Ribavirina en crema al 7.5% para el tratamiento de la Psoriasis en placas moderada.
- Determinar la existencia de eventos adversos de la Ribavirina en crema al 7.5% para el tratamiento de la Psoriasis en placas moderada.
- Determinar la mejoría según el PASI y la Calidad de Vida en los pacientes con Psoriasis en placas moderada tratados durante el estudio.

## 17.5 DISEÑO Y MÉTODOS

### TIPO DE DISEÑO

Estudio monocéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que acudan en forma voluntaria al Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” por presentar Psoriasis en placas moderada.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de edad entre 18 y 75 años de edad que acudan en forma voluntaria al Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” para recibir atención médica por presentar Psoriasis en placas moderada.
  - Pacientes masculinos o femeninos con Psoriasis en placas moderada
  - Pacientes sin ningún otro tratamiento para psoriasis en las 4 semanas previas a su inclusión con excepción de emolientes y/ o humectantes
  - Pacientes con superficie corporal afectada del 10% o menor.
  - Pacientes con una puntuación PASI de 10 ó menor al momento de la evaluación basal.
- Pacientes que acepten y firmen la carta de consentimiento informado.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no puedan acudir a las consultas de seguimiento durante el estudio por cualquiera que sea la causa.
- Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con Psoriasis calificados con un PASI mayor de 10.

- Pacientes con Psoriasis palmoplantar
- Pacientes que tengan tratamiento con Acitretina durante el año anterior de la inclusión
- Pacientes con Diabetes mellitus
- Pacientes con Hipertensión arterial sistémica
- Pacientes que hayan participado en otros estudios clínicos durante los últimos 6 meses

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que decidan abandonar el estudio, lo cual se le permite al paciente hacer en cualquier momento y sin necesidad de justificar su decisión. El investigador debe interrogar al paciente sobre sus razones para retirarse del estudio sin ejercer presión.
- Pacientes que requieran tratamiento con cualquier otro medicamento conocido o que se sospeche que pudiera interferir con el medicamento en estudio.
- Pacientes que no puedan participar por cualquier razón médica ( cirugía, eventos adversos, enfermedades intercurrentes).
- Pacientes que a pesar de que se le hizo su evaluación inicial para el reclutamiento, se sospeche o se encuentre sin cumplir con los criterios de elegibilidad.
- Cualquier otra situación que ocurra, la cual desde el punto de vista clínico, ético o de seguridad en opinión del investigador, no justifique o permita la participación segura del paciente.

#### MÉTODO DE MUESTREO

Selección por muestreo no probabilístico de casos consecutivos con asignación aleatoria a los grupos de tratamiento

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Los pacientes serán asignados a uno de 2 grupos, el 1ero será tratado con Ribavirina crema al 7.5% y el 2ndo con Placebo. Ambos grupos suman un total de 20 pacientes.

## PROCEDENCIA DE SUJETOS

Los pacientes serán provenientes de la ciudad de México y zona conurbana, para así facilitarse su seguimiento

## 17.6 DEFINICIÓN DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
Psoriasis en placas moderada	Dermatosis de tipo inflamatorio y crónico con un origen inmunogenético, caracterizada clínicamente de manera típica por eritema y escama blanca, que confluye para formar placas de diverso tamaño (centímetros), bien circunscritas y asintomáticas	Pacientes con psoriasis en placas con afección menor del 10% de la superficie corporal, que no hayan recibido tratamiento en las últimas 4 semanas.	Intervalo	PASI , superficie de afección corporal

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Ribavirina	1β D ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida, nucleósido sintético análogo que inhibe la replicación del RNA y DNA viral. Inhibición de la activación de los macrófagos interrumpiendo el ciclo de autosustentación de los linfocitos con respuesta TH1, reduciendo además la liberación de citocinas proinflamatorias	Pacientes con lesiones eritematoescamosas diagnosticadas como psoriasis en placas con menor del 10% de afección de la superficie corporal, que no hayan recibido tratamiento.	Razón	Mg x tubo c/12 Hrs durante 8 sem.
PASI	escala de medición de gravedad y de respuesta a tratamiento en pacientes con Psoriasis, cuyas iniciales significan en inglés: Índice de Actividad e Intensidad de la Psoriasis (Fredriksson) Se mide tomando en cuenta los datos clínicos característicos de la Psoriasis: eritema, escama e infiltración, así como total de superficie corporal afectada.	se valorará clínicamente la superficie corporal afectada, tomando como referencia a la mano del médico observador, misma que equivaldrá a un 1%, y se determinara por observación de médico observador (el mismo) la intensidad de los signos clínicos, registrando dicha información en una hoja personalizada de cada objeto de estudio	Intervalo	0 a 72 *

\* Psoriasis en placas leve

- Superficie corporal: cabeza 10%, tronco 20%, extremidades superiores 30% e inferiores 40%.
- A el área de afección, tiene un valor numérico: 0=sin afección, 1=<10%, 2=10<30%, 3= 30<50%, 4= 50<70%, 5= 70<90%, 6= 90-100%
- Según la intensidad de los signos: 0= sin lesiones, 1= leve, 2= moderado, 3= marcado, 4= excepcionalmente marcado.

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
Placebo	crema conformada por emulgente 1000NI, cetiol 868, metilparabeno, propilparabeno, gliceril monoestearato, agua purificada, sin ningún ingrediente activo	aplicación tópica dos veces al día durante un tiempo de 8 semanas, evaluándose a las semanas 4,8,12 y 16, así como una visita de seguimiento después de tres meses de haber terminado el tratamiento	Razón	Mg. X tubo c/12 Hrs durante 8 semanas
Eventos adversos	signo, síntoma o condición médica indeseable que se presenta después de haber iniciado el tratamiento con el medicamento del estudio, aún si se considera que no está relacionado con el medicamento de estudio	<i>Prurito y ardor</i> de diferente intensidad y duración observados por el investigador o expresados por los pacientes en los primeros 5 minutos de aplicado el tratamiento.	Nominal	Presencia Ausencia

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
Seguridad	actividad que asegura el uso de cierto medicamento con el mínimo <i>de eventos adversos</i> , permitiendo su uso en la mayoría de los enfermos	Presencia de prurito y ardor transitorio de corta duración (en los primeros 5 minutos de aplicado el tratamiento.)	Nominal	Presencia Ausencia
Eficacia	actividad que tiene el medicamento en virtud de lograr el efecto deseado	Cambio en el índice PASI que evalúa la mejoría de la superficie corporal afectada mayor al 75% junto al índice de la calidad de vida, desde la línea basal, hasta las 20 semanas	Intervalo	% de mejoría

## 17.7 ANÁLISIS DE DATOS

### CAPTURA Y VALIDACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE CAPTURA

- Variabilidad entre observadores
- Paquete estadístico SSPS versión 10 para windows 2000

### FORMA EN QUE SE DESCRIBIRÁN LOS DATOS:

- Medidas de resumen
- Cuadros
- Gráficas

### PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Medidas de tendencia central y de dispersión para edad.

Frecuencias porcentaje para sexo, ocupación, antecedentes personales y familiares, topografía, morfología, evolución.

Pruebas de significancia estadística T estudent para muestras independientes según la distribución resultante.

Así como de hipótesis paramétricas en el caso del seguimiento para muestras independientes de acuerdo a la forma de distribución obtenida de los datos resultantes.

### PRESENTACIÓN DE CUADROS DE SALIDA

Tablas y gráficas con barras.

## 17.8. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Los pacientes que acudan en forma voluntaria al Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” solicitando atención médica y serán atendidos por médicos dermatólogos del servicio de la consulta externa general de dicha institución, mismos que luego de realizar el diagnóstico de Psoriasis en placas moderada según sus características clínicas, darán aviso al investigador responsable, quien a su vez confirmará o descartará el diagnóstico clínico.

Al confirmarse el diagnóstico, el investigador responsable determinará si el paciente es o no candidato para ser incluido en el estudio, por medio de un cuestionario (ANEXO 1), evaluación clínica y resultados de exámenes de laboratorio. De ser candidato se explicarán las características del estudio.

Una vez que el paciente acepte ser incluido, firmará la carta de consentimiento informado ( ANEXO 2), en el cual firmará de conformidad para participar en el estudio presente. Posteriormente por medio de una tabla de números aleatorios, se asignará el número de caso y por tanto de tratamiento asignado. Se explicará ampliamente la forma de aplicación del medicamento, los eventos adversos que pudieran presentarse y las fechas de las consultas para su seguimiento.

Tanto el medicamento utilizado (Ribavirina en crema al 7.5%), como el placebo, serán envasados en tubos idénticos físicamente, con la misma etiqueta en su exterior. Por lo que tanto el investigador como el paciente de estudio, desconocen a que grupo pertenecen, así como el medicamento utilizado.

Se proporcionará el tratamiento para su aplicación durante 4 semanas (períodos de seguimiento), cuyo contenido desconocerá tanto el paciente como el investigador.

Se realizará una evaluación clínica basal tomando en cuenta al PASI, llevándose el registro por escrito en tablas de salida.

La mejoría de cada paciente se valorará como se describe a continuación:

\*PASI

\*Control iconográfico basal y a las semanas 4,8,12,16 y 20

Una vez que el paciente haya comprendido perfectamente las indicaciones, se le dará cita a las semanas 4,8,12,16,y 20; a partir de la fecha de captura.

En la 1er consulta de revisión, a la semana 4 se analizará:

\*PASI

\*Presencia o no de eventos adversos (prurito y ardor)

Y se recogerán los tubos vacíos y utilizados durante el estudio, y al mismo tiempo se proporcionarán otros 4 más para continuar su aplicación en las próximas 4 semanas. Se aclararán dudas con respecto a la enfermedad y el tratamiento asignado al azar.

En la 2ª consulta de revisión, a la semana 8 se analizará:

\*PASI

\*Presencia o no de eventos adversos (prurito y ardor)

Y se recogerán los tubos vacíos y utilizados durante el estudio, y se aclararán dudas con respecto a la enfermedad.

En las próximas citas, de las semanas 12, 16 y 20 únicamente se evaluará la presencia de eventos adversos y PASI.

### 17.9 FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

El consentimiento informado será leído por los pacientes con tiempo suficiente, mismo que permita comprender la naturaleza del estudio y las posibles implicaciones derivadas del mismo.

El estudio se llevará a cabo cumpliendo con el protocolo y de acuerdo a las buenas prácticas clínicas, descritas en la Guía ICN de buenas prácticas clínicas, la Regulación de la FDA (código 21 de regulaciones federales) y los documentos pertinentes; así como de la directiva 2001/20/EC del Parlamento y del Consejo Europeo, y las Guías basadas en la directiva de ICEE. Así mismo, según la Declaración de Helsinki, se conducirá el estudio.

Existe un comité de ética, encargado de aprobar la admisión al estudio a todo paciente que una vez llenada su información, firmado el consentimiento informado y realizada la certificación del seguro del paciente, de la respuesta para ello. Anexos que se agregaran a los documentos de cada paciente.

En el caso de aquellos que no logren ser beneficiados por el tratamiento en estudio, se ofrecerá otra modalidad terapéutica al final del estudio, dándose un seguimiento el tiempo que sea necesario.

## 17.10 RECURSOS

- HUMANOS:
  - o Una dermatooncóloga
  - o Una residente de Dermatología
  
- MATERIALES:
  - o Consultorio médico del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” para realizar las evaluaciones clínicas e iconográficas
  - o Cámara digital Olympus de 3.2 megapíxeles
  - o Hojas tamaño carta para recolección de datos
  - o Copias
  - o Computadora con programa SPSS para la recopilación y análisis estadístico
  - o Tubos con Ribavirina en crema al 7.5% y con placebo, semejantes en cuanto a presentación y contenido
  - o Lápices y plumas
  
- FINANCIAMIENTO:
  - o Laboratorio ICN Farmacéutica S.A. de C.V.

## 17. 11 DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Inclusión del trabajo en el archivo bibliográfico del Centro Dermatológico

“ Dr, Ladislao de la Pascua”

Publicación en revista dermatológica indexada

## 18. RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes con diagnóstico de Psoriasis en placas moderada, provenientes de la consulta externa del CDP, divididos en dos grupos de 10 pacientes, uno tratado con Ribavirina en crema al 7.5% con el fin de evaluar su eficacia y al otro se le dió placebo durante el mismo tiempo (8 semanas), dándose seguimiento a los pacientes por 12 semanas luego de la suspensión del tratamiento.

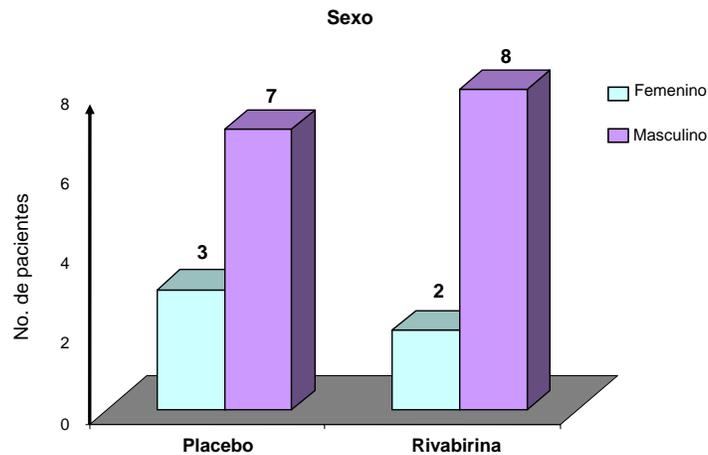
### CARACTERÍSTICAS CLÍNICO DEMOGRÁFICAS

#### SEXO

Como puede observarse en la tabla 1 y gráfica 1, se incluyeron a 15 pacientes del sexo masculino y 5 del sexo femenino.

Tabla 1

Sexo	Placebo	Ribavirina	Total
Femenino	3	2	5
Masculino	7	8	15
Total	10	10	20



Gráfica 1

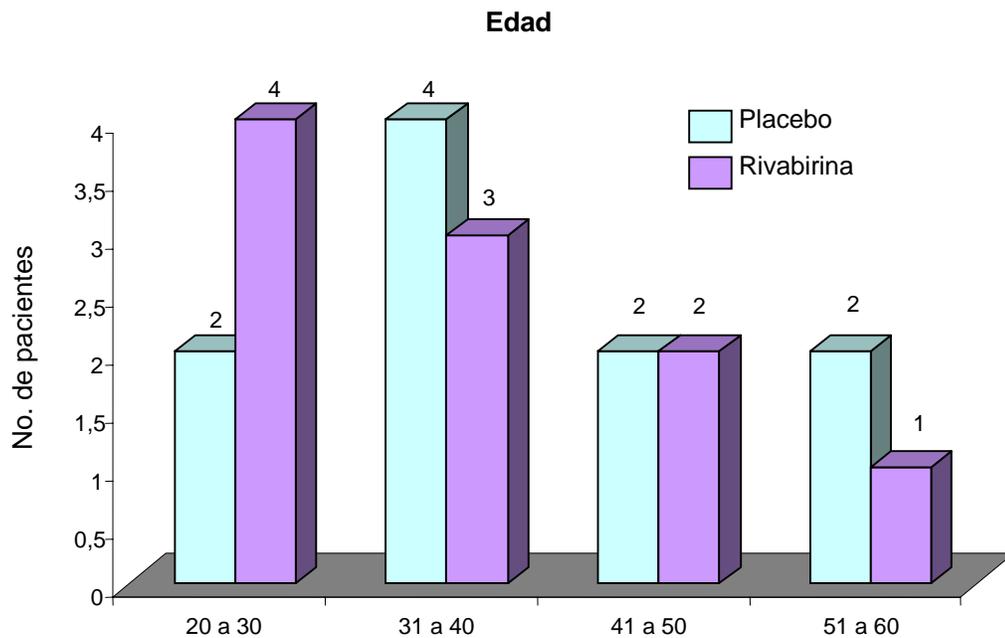
Fuente: Consulta Externa del CDP

## EDAD

Como se muestra en la tabla y gráfica 2, el promedio de edad de los pacientes estudiados en el grupo con Placebo fue de 41 años y en el del grupo de Ribavirina, fue de 36 años.

Tabla 2

Edad	Placebo	Ribavirina	Total
20 a 30	2	4	6
31 a 40	4	3	7
41 a 50	2	2	4
51 a 60	2	1	3
Total	10	10	20
Mínimo	30	20	
Máximo	67	59	
Promedio	41,1	36,2	



Fuente: Consulta Externa del CDP

Gráfica 2

## OCUPACIÓN

En la siguiente tabla (Tabla 3), se enlistan las diferentes ocupaciones de los pacientes incluidos en el estudio, mismas que fueron similares en ambos grupos.

Tabla 3

Ocupación	Placebo	Ribavirina	Total
Empleado	3	3	6
Ama de casa	2	2	4
Comerciante	2	2	4
Técnico	1	2	3
Estudiante	0	1	1
Obrero	1	0	1
Desempleado	1	0	1
Total	10	10	20

## ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES

Únicamente del grupo de los pacientes tratados con Ribavirina, se documentó en dos el antecedente de Diabetes Mellitus y Psoriasis en familiares de primer grado.(Tabla 4)

Tabla 4

AHF	Placebo	%	Ribavirina	%
Presentes	0	0	2	20%
Ausentes	10	100%	8	80%

## ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS Y NO PATOLÓGICOS.

Como se muestra en la tabla 5, no fue concluyente la presencia de factores exacerbantes o asociadas en la Psoriasis, como lo es el alcoholismo, tabaquismo u otras dermatosis autoinmunes con frecuencia relacionadas.

Tabla 5

	Placebo	%	Ribavirina	%
No presente	7	70%	8	80%
Alcoholismo	2	20%	0	
Tabaquismo	2	20%	1	10%
Vitiligo	1	10%	0	
Otras dermatosis	0		2	20%

### TOPOGRAFÍA

En la tabla 6 y figura I. se enlistan las diferentes localizaciones donde se pudieron observar lesiones, así como la frecuencia en cada segmento corporal.

Tabla 6

Topografía	Placebo	Ribavirina	Total
Espalda	5	6	11
Codos	4	5	9
Pierna	4	5	9
Abdomen	5	3	8
Frente	4	3	7
Muslo	5	2	7
Rodilla	3	4	7
retroauricular	3	3	6
Brazos	3	3	6
Nalga	1	2	3
Pecho	1	2	3
Mejilla	0	1	1
Cuello	1	0	1

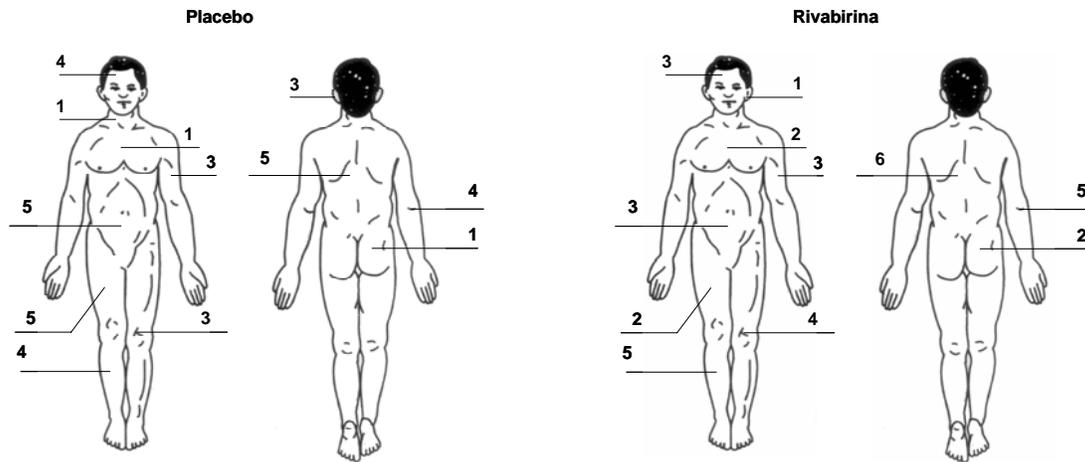


Figura 1.

### TALLA Y PESO

En las tablas 7 y 8 se describe el promedio del peso y de la talla en ambos grupos estudiados, mostrando un peso promedio de 80.98kg para el grupo del Placebo y de 73,88 para el de Ribavirina y una talla promedio de 1.6m para ambos grupos.

Tabla 7

Peso	Placebo	Ribavirina
Mínimo	64,5	53
Máximo	116	97
Promedio	80,98	73,88

Tabla 8

Talla	Placebo	Ribavirina
Mínimo	1,56	1,5
Máximo	1,78	1,74
Promedio	1,654	1,66

## MORFOLOGÍA

En base al índice de severidad de la Psoriasis, se determinó en cada uno de los pacientes el grado de tres datos clínicos característicos: eritema, escama y la infiltración, clasificándose según su intensidad en leve (I), moderado (II) y severo (III), al inicio del estudio. En la tabla 9 se enlistan de acuerdo a cada grupo estudiado.

Tabla 9

	Placebo			Ribavirina		
	Leve	Moderado	Severo	Leve	Moderado	Severo
Eritema	4	6	0	5	5	0
Escama	8	1	0	8	1	1
Infiltración	2	0	0	2	0	0

## TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL PADECIMIENTO

Como lo muestra la tabla 10, el promedio de evolución en años observada al momento de la evaluación inicial, fue de 6,63 años para el grupo del placebo y de 8,88 para el grupo de Ribavirina.

Tabla 10

Evolución	Placebo	Ribavirina
Mínimo	0,8	0,8
Máximo	16	19
Promedio	6,63	8,88
DS	4,69	5,17
< 7 años	60%	40%
> 7 años	40%	60%

## SITIO DE INICIO

Las regiones en las cuales se inició la enfermedad no tuvo ningún predominio.

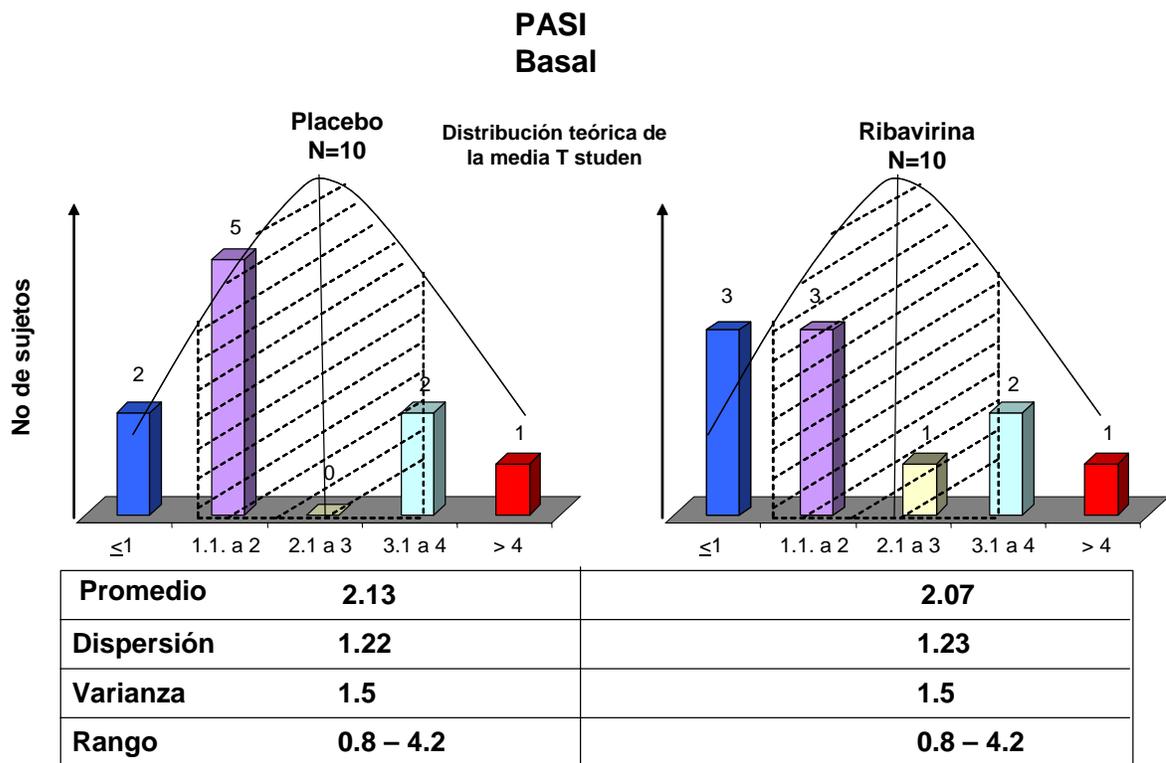
Tabla 11

	Placebo	Ribavirina
Cabeza	0	2
piel cabelluda	2	1
Frente	1	0
Cara	0	1
Tronco	3	2
Brazos	1	1
Codos	2	1
Piernas	1	2
	10	10

## EFICACIA

Con el fin de determinar el cambio en el índice PASI que evalúa la mejoría de la superficie corporal afectada se calculó el promedio en ambos grupos al inicio y a las 8 semanas de estudio y se realizó la prueba T student para determinar su significancia estadística.

Se observó que al inicio ambos grupos presentaban un PASI semejante, con un porcentaje mayor en el grupo placebo de 2.8% que no altera la comparación de los resultados durante análisis el tratamiento. Gráfica 3



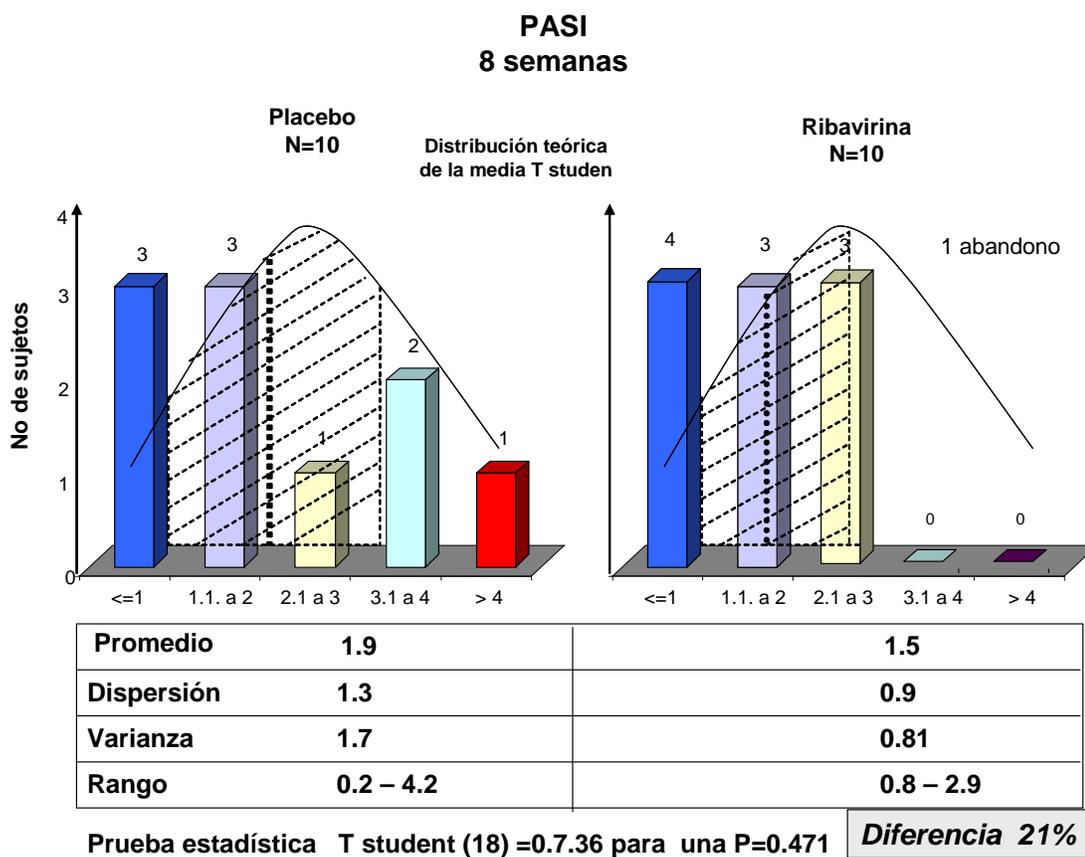
Prueba estadística T student(18) =0.109 para una P=0.915

**Diferencia 2.8%**

Fuente: consulta externa CDP

Gráfica 3

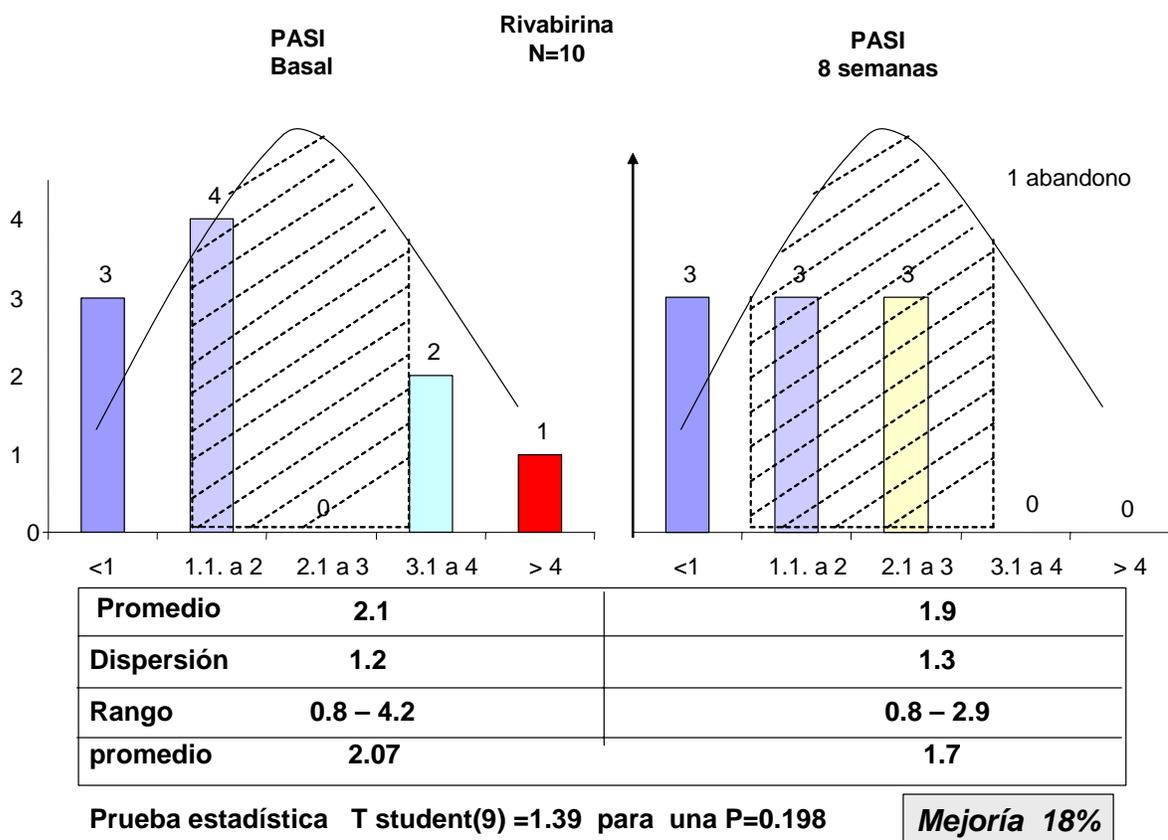
A las 8 semanas se calculó el promedio del índice PASI en el grupo de la Ribavirina y placebo para conocer los cambios, observando una diferencia del 21% de mejoría en el grupo de la Ribavirina en relación al grupo placebo, sin embargo estos resultados no son estadísticamente significativos. (Fig.3)



Gráfica 4

Fuente: consulta externa CDP

Se comparó el promedio de cambio del PASI al inicio y final del grupo de la Ribavirina para conocer la eficacia del medicamento, observando mínima mejoría del 18%, que no es estadísticamente significativa, lo cual no cumple con la hipótesis establecida. (Gráfica 5)



Gráfica 5

Fuente: consulta externa CDP

## SEGURIDAD

La tabla 12 demuestra que el 40% de los pacientes tratados con Ribavirina refirieron haber padecido ardor y/o prurito en los primeros 5 minutos después de su aplicación. Así mismo un 30% de los pacientes del grupo de placebo refirieron los mismos síntomas.

Tabla 12

Seguridad	Placebo	Ribavirina	Total
Ardor y prurito	0	1	1
Ardor	2	2	4
Prurito	1	1	3
Total	3 (30%)	4 (40%)	7

Casos de pacientes tratados con Ribavirina:

CASO 1



Basal



Semana 8



Semana 20

Caso 2



Basal



Semana 8



Semana 20

Casos tratados con Placebo:

Caso 1



Basal



Semana 8



Semana 20

Caso 2



Basal



Semana 8



Semana 20

## 19.- COMENTARIOS

El tratamiento de los pacientes con Psoriasis moderada, sigue representando un reto para el dermatólogo, en la actualidad se cuenta con numerosos medicamentos por vía tópica los cuales a pesar de ser antiguos siguen mostrando una eficacia equivalente a los comercializados hoy en día, con la desventaja de que éstos últimos tienen un mayor costo.

La comprensión de las bases fisiopatogénicas de la Psoriasis ha abierto la puerta a diversos medicamentos con efecto inmunológico con el fin de buscar un tratamiento efectivo que logre la remisión de la enfermedad.

La Ribavirina es un medicamento que además de tener efectos en la replicación viral de ADN y ARN, tiene efectos inmunosupresores y antiinflamatorios, haciéndola un medicamento prometedor para diversas enfermedades con compromiso inflamatorio crónico como la Psoriasis.

Se propone a la Ribavirina en crema al 7,5% como agente inmunomodulador al inhibir la activación de los macrófagos, interrumpiendo el ciclo de autosustentación de los linfocitos con respuesta TH1, reduciendo además la liberación de citocinas proinflamatorias para los pacientes con Psoriasis en placas moderada.

En el presente trabajo se observó un predominio en el sexo masculino en cada uno de los grupos estudiados, de 2:1 con relación a las mujeres; lo cual no se correlaciona con la realidad, sin embargo comparando ambos grupos, fue semejante el número de mujeres y varones estudiados.

Se observó un promedio de 41,1 años de edad en el grupo estudiado con placebo y de 36,2 años en aquel con Ribavirina.

No se observó el predominio de alguna ocupación en ambos grupos, los cuales se mostraron comparables.

Dentro del grupo de pacientes tratados con Ribavirina, uno de los dos pacientes con antecedentes heredofamiliares, fue positivo para Psoriasis en abuela materna.

No fue concluyente la presencia de factores exacerbantes o asociadas a la Psoriasis, como el alcoholismo, tabaquismo u otras dermatosis que con frecuencia se mencionan en la literatura mundial.

En relación a la presentación clínica, lo observado en gran parte de nuestra muestra fue el predominio en salientes óseas y áreas susceptibles a recibir traumatismos: espalda, codos y piernas, observándose en un segundo término otras localizaciones como la frente, abdomen, región retroauricular, o cuello. (Tabla 6 ,Figura I.)

En base al índice de severidad de la Psoriasis, se determinó en cada uno de los pacientes el grado de tres datos clínicos característicos: eritema, escama y la infiltración, clasificándose según su intensidad en leve (I), moderado (II) y severo (III), al inicio del estudio. Observándose un predominio en la forma leve de los datos clínicos para ambos grupos (Tabla 9).

Dentro de la historia clínica de los pacientes incluidos, se interrogó el tiempo de evolución para observar si esto influía de alguna manera en nuestro estudio, observándose un promedio de 6 años para el grupo de Placebo y de 8 años para el grupo de la Ribavirina, por lo cual no es concluyente.

Las regiones en las cuales se inició la enfermedad no tuvo ningún predominio o relación con los objetivos estudiados en este trabajo.(Tabla 11)

El 40% de los pacientes tratados con Ribavirina refirieron haber presentado ardor y/o prurito en los primeros 5 minutos después de la aplicación del medicamento sobre la piel afectada. Así mismo un 30% de los pacientes del grupo placebo refirieron los mismos síntomas. De ésta manera no se sugiere una relación causal con el medicamento en estudio dado que la frecuencia en ambos grupos es semejante.

El número de pacientes incluidos en el presente estudio limita la posibilidad de conclusiones con respecto a los resultados, ya que no se mostró una tendencia favorable al medicamento en estudio.

Así, uno de los pacientes durante el curso de su enfermedad presentó de forma concomitante Vitiligo localizado a cara, al cual se le dió tratamiento tópico convencional con psoralenos por vía tópica obteniéndose resultados favorables.

Otro paciente, de los incluidos en el grupo tratado con Ribavirina, presentó Varicela, en el 2º mes de tratamiento, contagiada por su hijo, la cual ameritó tratamiento sistémico con Aciclovir a dosis convencionales, durante dicho cuadro mórbido no hubo cambios en las lesiones por Psoriasis o en relación al tratamiento recibido.

Se realizó un cuestionario en ambos grupos en estudio, para evaluar la calidad de vida y ver si existía algún cambio favorable al medicamento; por medio del Cuestionario “Índice de Calidad de Vida en Dermatología” (DLQi, 1998) con adaptación transcultural al español. Sin embargo no se observó ningún cambio evaluable por lo que no se incluyó como herramienta para evaluar la eficacia del uso de la Ribavirina al 7.5% en crema en el tratamiento de Psoriasis moderada.

De igual forma la superficie corporal afectada en ambos grupos no superó el 10% de acuerdo a los criterios de inclusión, con lo cual al evaluar a ambos grupos antes y después del tratamiento, no hubo cambios significativos ni medibles por lo

cual tampoco se incluyó la superficie corporal afectada como instrumento de medición en la evaluación de la eficacia.

La observación clínica presentada de la Ribavirina al 7,5% en crema para el tratamiento de la Psoriasis moderada, fue limitada por la cantidad de pacientes incluidos, sin embargo constituye un medicamento seguro en su administración tópica y de acuerdo a este trabajo con poca eficacia terapéutica.

20.- ANEXO 1

CUESTIONARIO  
CENTRO DERMATOLÓGICO DR. LADISLAO DE LA PASCUA”  
PROTOCOLO “*Ribavirina en crema al 7.5% para el tratamiento de la Psoriasis en  
placas moderada*”

NOMBRE:

No.Exp:

Fecha;

Edad:

Sexo:

Dirección:

Teléfono

1. Deseo participar en el estudio para el tratamiento de la Psoriasis: si no
2. Ya he participado en otros estudios para el tratamiento de la Psoriasis: si no
3. Edad a la cual salió la primera lesión de Psoriasis en mi piel:
4. Ya he usado tratamientos aplicados sobre mi piel enferma de Psoriasis y/o tomados: si no
5. ¿CUÁLES?
6. He usado *neotigason* (acitretina) para tratar mi Psoriasis: si no
7. Escriba la última ocasión que usó algún medicamento sobre la piel enferma para el tratamiento de la Psoriasis:
8. Padezco de diabetes mellitus: si no
9. Padezco de hipertensión arterial sistémica: si no
10. Mis lesiones me causan alguna molestia: si no
11. Describa las molestias que le ocasionan sus lesiones:
12. Estoy dispuesto a usar el tratamiento que me sea asignado al azar durante 8 semanas: si no
13. Soy alérgico a la Ribavirina en crema: si no

## ANEXO 2

### CONSENTIMIENTO INFORMADO CENTRO DERMATOLÓGICO DR. LADISLAO DE LA PASCUA” PROTOCOLO “*Ribavirina en crema al 7.5% para el tratamiento de la Psoriasis en placas moderada*”

Yo \_\_\_\_\_ entiendo que soy voluntario para ingresar a un estudio clínico en el cual se comparará la eficacia y seguridad de un nuevo tratamiento para la Psoriasis con crema Ribavirina al 7.5%. Este medicamento está aprobado por la Secretaría de Salud y se comercializa en México para el tratamiento de infecciones virales.

La Psoriasis vulgar en placas es una enfermedad de la piel, que consiste en períodos de aparición y desaparición de lesiones eritematosas (rojas) y escamosas bien delimitadas, de diferentes tamaños y formas. Por lo general, aparece en manos, brazos, antebrazos y piel cabelluda, con un tamaño variable.

El tratamiento tradicional consiste en medicamentos de aplicación sobre la piel que tardan de 2 a 4 semanas en iniciar sus efecto y muchos de ellos ocasionan molestias al aplicarlos, y la enfermedad reaparece al dejar de usarlos.

Al participar en este estudio, puedo recibir la Ribavirina en crema al 7,5% o bien un placebo (sustancia sin actividad), 2 aplicaciones diarias durante 8 semanas.

Para evitar interpretaciones falsas de los resultados, ni el médico, ni yo sabemos cuál es el tratamiento que estoy recibiendo, lo que hace que el estudio se llame “doble ciego” (ni médico ni paciente conocen tratamiento).

Este medicamento será probado en este estudio clínico, para evaluar su efecto sobre la Psoriasis en placas moderada.

El Propósito de mi participación en este estudio es obtener información sobre la seguridad y eficacia de este medicamento, para el tratamiento de la Psoriasis en placas de tipo moderado.

Durante mi participación en el estudio se me realizará una historia clínica completa, así como toma de fotografía de las lesiones.

Utilizaré solamente el medicamento prescrito. Si la crema de Ribavirina al 7.5% es efectiva, me beneficio directamente con dicho tratamiento y mi experiencia servirá para que haya un beneficio para otros pacientes con este padecimiento. Cualquier información nueva que esté disponible sobre este medicamento, que pueda alterar mi deseo de participar en el estudio clínico, se me proporcionará en forma gratuita.

Entiendo que los expedientes médicos, usados para documentar mi tratamiento, serán mantenidos en confidencialidad, pero la información necesaria para el análisis de los resultados de todos los pacientes involucrados, podrá ser revisada por las autoridades sanitarias. Acepto que las

autoridades puedan inspeccionar estos expedientes, pero mi identidad no será conocida por nadie, incluyendo las autoridades, con excepción de circunstancias extraordinarias que previamente me serán informadas.

Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta a mis médicos tratantes a cerca de mi participación en el estudio. Así también, que puedo abandonar el estudio clínico en cualquier momento sin perjuicio de otras oportunidades de tratamiento en la Institución.

Acepto que el estudio clínico puede ser suspendido en cualquier momento y que si esto sucede es en el interés de mi bienestar o del estudio clínico y de sus pacientes como un todo. La participación inicial y permanente en el estudio es totalmente voluntaria y estoy consciente que mi rechazo a participar no involucrará una pena o pérdida de beneficios a los cuales yo tengo derecho.

Entiendo que el patrocinador ICN Farmacéutica S,A.,de C.V. absorberá los gastos erogados del proyecto de investigación, y me proporcionará sin costo alguno del medicamento en estudio.

Entiendo que cualquier daño o lesión que pudiera ser originado en mi organismo como consecuencia de este tratamiento, atribuibles o no al médico investigador, serán reparados totalmente por el patrocinador de este estudio, por consiguiente, éste último pagará los gastos inherentes al tratamiento de aquellos daños si los hubiere. Así, el patrocinador será el responsable de cubrir los gastos médicos de los daños directos que pueda producir el medicamento, así como la indemnización a la que legalmente tenga derecho en el caso de daños que lo ameriten, directamente causados por la investigación, y que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE:

NOMBRE DEL INVESTIGADOR Y FIRMA:

NOMBRE DEL TESTIGO Y FIRMA:

## 21. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Arenas R., Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento., 2ª ed., Mc Graw Hill., México 1996: 415- 419.
- 2.- Shaw J.C., Overview of Psoriasis., 2004 Up to date., <http://www.utdol.com/>
- 3.- Menter A. Cather J., Psoriasis, Dermatol Clin 2004; 22 (4)
- 4.- Barker J., The pathophysiology of psoriasis., The Lancet 1991;338(27):227-230
- 5.- Derecre O., Guilhou, Épidemiologie et génétique du Psoriasis, Ann Dermatol Venereol 2003; 130: 829 – 36.
- 6.- Freedberg I., Eisen A., Wolff K., Austen K., Goldsmith L., et al., Fitzpatrick Dermatología en medicina general., 5a Ed., Tomo I., Ed. Panamericana., Argentina 2001: 527- 550.
- 7.- Lebwohl M., Psoriasis seminar., Lancet, 2003;361:1197-1204.
- 8.- Lebwohl M., Tying S., Hamilton T., A novel targeted T cell modulator, efalizumab for plaque psoriasis., N Eng J Med, 2003;349:2004-13
- 9.- Menter A, Barker J.N.W., Psoriasis in practice., The lancet 1991;338(27):231-4
- 10.- Elder J.T., Nair R.P., Henseler T., The genetics of psoriasis., Arch dermatol ; 2001;137-1447-1454
- 11.- Honeyman, J., Etiopatogenia de la Psoriasis (II) Patogenia, Piel 2001;16:69 – 84
- 12.- Bérard F., Nicolas J.F.; Physiopathologie du psoriasis, Ann Dermatol Venereol 2003; 130: 837 – 42
- 13.- Loyola M., Contribución de los genes clase II del CMH a la expresión de la Psoriasis tipo I y II en mestizos mexicanos. Tesis CDP 2001
- 14.- Saucedo A., Asociación de la Psoriasis y antígenos de histocompatibilidad clase II (HLA-DR) en niños. Tesis CDP, 2001.
- 15.- Fonseca E., Nuevos Fármacos en el tratamiento de la Psoriasis. Med Cutan 2004; 32 (Sup. 1): 36-39
- 16.- Gottlieb A.B. Immunopathogenesis of Psoriasis., Arch Dermatol; 1997;133:781-782

- 17.- Swanbeck G., Inerot A., Martinsson T., Age at onset and different types of Psoriasis., *Br J Dermatol.*, 1995;133:768-773.
- 18.- Chang J., Lawrence S., Froming K.J., Persistence of T cells clones in psoriatic lesions., *Arch Dermatol* 1997;133:703
- 19.- Proton R., Schentang C.T., Gladman., Immunogenetic profile of patients with psoriatic arthritis varies according to the age of onset of Psoriasis., *Art and Reum* 1999;42(4):822-823
- 20.- Nickoloff B.; Superantigens, autoantigens, and pathogenic T cells in Psoriasis, *J Invest Dermatol*; 1998; 110 (4): 459 – 460.
- 21.- Nickoloff B.J., The immunologic and genetic basis of Psoriasis., *Arch Dermatol*, 1999;135:1104-1110.
- 22.- Gonzalez S, Mtez-Borra J., Sánchez del río J., The OBT3 gene polymorphus confers susceptibility to Psoriasis independent of the association of HLA-Cw\*0602., *J Invest Dermatol*, 2000;115:824- 828.
- 23.- Henseler T., The genetics of psoriasis., *J Am Acad Dermatol* 1997;37:s1-s11
- 24.- Honeyman J., Psoriasis: de lo que aprendemos, de lo que sabemos y de lo que ignoramos. *Med Cutan Iber Latam* 2004; 32 (supl.1) : S63-64.
- 25.- Breathnach S.M., The skin immune system and psoriasis., Editorial review., *Clin Exp Immunol.*, 1993;91:343-345.
- 26.- Rozieres A., Hennino A., Nicolas J.F., LeTNF- $\alpha$  dans la physiopatologie du psoriasis; *Ann Dermatol Venereol*; 2006; 133: 174 – 180.
- 27.- Singri P., West A., Gordon K., Biologic therapy for psoriasis., *Arch Dermatol* 2002;138:657- 663
- 28.- Kowalzik L., Clinical experience with topical calcitriol (1,25 dihydroxy-vitamin D3) in psoriasis. ., *BrJ Dermatol* 2001;144(suppl. 58)21-25
- 29.- Dubertret L., Les questions á poser au malade pour connaitre sa maladie *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 850 – 54
- 30.- Dehen L., Taieb C., Myon E., Dubertret L., Symptomatologie dépressive et dermatosis. *Ann Dermatol Venereol.*, 2006; 133 : 125 –9
- 31.- Camisa C., Psoriasis., Blackwell scientific publications., EEUU., 1994.

- 32.- Brown A., Smoking linked to onset and severity of Psoriasis.;  
[www.medscape.com](http://www.medscape.com); 2005.
- 33.- Wolters M.; Diet and Psoriasis: Experimental Data and Clinical Evidence, Br J Dermatol; 2005; 153 (4): 706 –714.
- 34.- Muñoz H, Leyva J., Arenas R.; Onicomycosis, su frecuencia en pacientes con Psoriasis. Dermatol Rev Mex; 1999; 43: 41-45
- 35.- Pasic A., Drazic V., Grahovac B., Immunogenetic profile of psoriasis vulgaris type 1 in Croatian patients., Br J Dermatol 1999, 14(5):981
- 36.- Fernandez G.; Prevalencia de artiritis psoriásica en pacientes adultos ambulatorios con Psoriasis Vulgar, en gotas, Palmoplantar, invertida y pustular. Tesis CDP; 2005.
- 37.- Wilson J., Suwaidan S., Krowchuck D., Treatment of Psoriasis in children: Is there a role for antibiotic therapy and tonsillectomy?., Ped Dermatol 2003;20(1):11-15
- 38.- Park J.Y., Rim J.H., Choe Y.B., Youn J.I., Facial psoriasis: Comparison of patients with and without facial involvement., J Am Acad Dermatol; 2004; 50: 582 – 4.
- 39.- Gupta S., Taylor C., 308nm Excimer laser for the treatment of scalp psoriasis., Arch Dermatol 2004;140:518-520
- 40.- Encyclopédie Médico- chirurgicale., Dermatología., Editions scientifiques et médicales Elsevier., Francia;2003: 98-190-A-10, 98-938-A-10,98-960-A-10.
- 41.- Zaias N.; Psoriasis of the nail: Clinical-pathology Study; Arch Dermatol; 1969; 99: (567 – 69)
- 42.- Fredriksson T., Pettersson., Severe Psoriasis-oral therapy with a new retinoid. Dermatológica 1978;157:238-244.
- 43.- Schmutz J.; Comment évaluer la sévérité un psoriasis? Ann Dermatol Venereol 2003; 130: 843 – 46
- 44.- Lorette G., Machet L., Scores et indices pour évaluer le psoriasis, Ann Dermatol Venereol 2003; 130: 847 – 849.
- 45.- Le Maitre M.; Psoriasis: Les traitements actuels répondent-ils en pratique a toutes les situations? Ann Dermatol Venereol 2003; 130: 855 – 59

- 46.- Krueguer G., Feldman S., Camisa C., Dwic M., Elder J.; Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: What defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? J Am Acad Dermatol 2000; 43: 281 – 285.
- 47.- Ramirez M., Flores H., Blancas F., León G.; Gravedad de la enfermedad en psoriasis (PPSI vs PASI). Validación de un nuevo método clinimétrico., Dermatología Rev Mex 2000; 44(5); 216 – 20.
- 48.- Carli C., Feldman S., Krueger J., Menter A., Krueguer G.; A 50% reduction in Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis; J Am Acad Dermatol 2004; 50: 859 – 66.
- 49.- Jacobson C., Kimball A., Rethinking the PASI: The impact of area should be increased. Br J. Dermatol 2004; 151: 381- 387.
- 50.- [www.psoriasis.org](http://www.psoriasis.org)
- 51.- Stern R., Assessing the safety of immunologic modifiers for the treatment of chronic disease; the psoriasis paradigm., J Invest Dermatol 2003;commentary
- 52.- Kirtschig G., Chow ET., Venning; Wojnarowska., Acquired subepidermal bullous diseases associated with psoriasis: A clinical immunopathological and immunogenetic study.; Br J Dermatol 1996; 135(5) : 738 – 745.
- 53.- Elder D., Lever Histopatología., 8ª ed., Inter.- médica., Argentina 1999: 145-152.
- 54.- Dubertret L., Perspectives thérapeutiques proches ou lointaines.; Ann Dermatol Venereol 2003; 130: 860 – 864
- 55.- Opmeer B.,Heydendael V.,de Borgic C., Costs od treatment in patients with moderate to severe plaque psoriasis., Arch Dematol,2004:140:685-690
- 56.- ZaghbulS.,Goodfield M.,Objective Assessment of compliance with Psoriasis treatment., Arch Dermatol 2004;140:408-414
- 57.- Callaway L., McAfee W., Finalyson R.; Management of Psoriasis using Methotrexate orally in singly weekly dose; South M.J. 1966; 59: 424 – 426
- 58.- Muller S., Cirrosis caused by Methotrexate in treatment of Psoriasis, Arch Dermatol., 1969; 100: 523 – 530.

- 59.- Koo J., New developments in topical sequential therapy for Psoriasis.; [www.medscape.com](http://www.medscape.com), 2005; 10(9): 1 - 4
- 60.- Mason J., Mason A., Cork M., Topical preparations for the treatment of psoriasis. A systematic review. Br J dermtol 2002; 146:351-364
- 61.- Lebwohl M., Ali S., Treatment of Psoriasis. Part 1. Topical Therapy and Phototherapy. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 487-498.
- 62.- Lamba S., Lebwhol M., Combination therapy with vitamin D3 analogues., BrJ Dermatol 2001;144(suppl. 58)27-32
- 63.- Rizora E., Corroller M., Topical calcitriol studies on local tolerance and systemic safety. Br J Dermatol 2001;144(suppl. 58)3-10
- 64.- Langer A., Staport W., Ambroziak M., Efficacy and tolerance of topical calcitriol 3 mcg –1 in psoriasis treatment: a review of our experience in Poland. Br J Dermatol 2001;144(suppl. 58)11-16
- 65.- Gerritsen M.,Van de Herkhof P., Langner A., Long term Safety of topical calcitriol 3mcg-1 oinment., BrJ Dermatol 2001;144(suppl. 58)17-19
- 66.- Tanew A-. Ortel B., Honigsmann H., Estudio comparativo en medio cuerpo de dosis eritemogénicas y suberitemogénicas de uVA en la foto quimioterapia oral de la psoriasis., J Am Acad Dermatol, 1999;41:408-413
- 67.- Sigmundsdottir H., Gudjonsson J., ValdimarssonH., The effects of ultraviolet B treatment on the expression of adhesion molecules by circulatins T lymphocytes in psoriasis., Br J Dermatol 2003;148:996-1000
- 68.- Yones S., Kuno Y., Hawk J., audit. Of use of psoralen photochemotherapy (psoralen + ultraviolet A) and narrowband ultraviolet B phototherapy in the treatment of psoriasis., Br J Dermatol 2003;149( suppl. 64) 19-20
- 69.- Das S.,Lloyd., Walshaw D., Response of psoriasis to subbed treatment: comparison of conventional ultraviolet A lamps with new higher ultraviolet B emitting lamps, Br J Dematol,2002;147:966-972
- 70.- Kirby B., Griffiths C., Psoriasis in the future., , BrJ Dermatol 2001;144(suppl. 58) 37-43.
- 71.- Galadari H., Fuch B., Lebwhol M., Newly available treatments for psoriatic arthritis and their impact on skin psoriasis., Int J Dermatol 2003;42:231-237

- 72.-Zavoico G., emerging drugs for the treatment and management of psoriasis.,<http://www.drugandmarket.com>.2004;may:514-20
- 73.- Papp K., Bissonnette R., Krueger J.G., Carey W., Tratamiento de la psoriasis de intensidad moderada- grave con un Nuevo anticuerpo monoclonal anti-CD11a., J Am Acad Dermatol 2001;45:665-674.
- 74.-Mehrabi D., Di Carlo J., Soon S., Advances in the management of psoriasis monoclonal antibody therapies., Int J Dermatol 2002;41:827-35
- 75.-Leonardi C., power J.,Matheson R-. Etarnecept as monotherapy in patients with psoriasis., N Eng J Med., 2003; 349:20014-22
- 76.- Malinoski F., Stollar V., Inhibitors of IMP Dehydrogenase prevent sindbis virus replication and reduce GTP levels in Aedes albopictus cells., Virol 1981;110:281-91
- 77.- Feldstein T., Swegarden J., Atwood G., Peterson C., Ribavirin therapy: implementation of hospital guidelines and effect on usage and cost of therapy., Pediatrics 1995;96(1):14-16
- 78.- Wood.M.,Geddes A., Antiviral therapy., Lancet,1987;21:1189-93
- 79.- Roberts R., Jurica K., Meyer H., Paxton H., A phase I study of Ribavirin in Human immunodeficiency virus- infected patients. J Infect Dis,1990;162:638-642
- 80.- Ning Q., Brown D., Parodo J., Ribavirin inhibits viral- induced macrophage production on TNF, IL1, the procoagulant fg12 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response., J Immunol 1998;160:3487-93
- 81.- Huggins J., Hsiang C., Cosgriff T., Prospective, double blind concurrent placebo controlled clinical trial of intravenous Ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome, J Infect Dis 1991;164:1119-27
- 82.- Haegy W., CrumpackerC., Lopez P., Inhibition of immune functions by antiviral drugs., J Clin Invest., 1991;87:1916-24
- 83.- Mc Cormik J.,Getchel J.,Mitchell S., Ribavirin suppresses replication on lymphadenopathy-associated virus in cultures of human adult T Lymphocytes., Lancet;1984:15:1367-69

- 84.- Bisceglie A-, Shindo M ., Fong T., A pilot study of Ribavirin therapy for chronic hepatitis C., *Hepatology* 1992;16:649-54
- 85.-Mc Cormick J.,King I.,Webb., effective therapy with Ribavirin., *N eng Med.*, 1986,314:20-6
- 86.- Bisceglie A., Cojeervaram H.,Fried M., Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C., *Ann Int Med* 1995;123(12):897-903
- 87.- Rapp S.R., Feldman S.R., Exum M., Fleischer A., Reboussin D., La psoriasis ocasiona tanta incapacidad como otras enfermedades médicas importantes., *J Am Acad Dermatol.*,1999;41:401-407
- 88.- Korte J.,Mommers F., Sprangers M., Bos J.,The susceptibility of Quality of life questionnaires for psoriasis research., *Arch Dermatol*, 2002;138:1221-27
- 89.- Arruda L., Moraes A., The impact of Psoriasis on quality of life. *BrJ Dermatol* 2001;144(suppl. 58)33-36
- 90.- Lecha M., Fernando J.; Medición de la incapacidad generada por las dermatosis; *Piel* 2001; 16: 44 - 47.
- 91.- De Tiedra A., Mercadal J., Badia X., Mascaró J., Herdman M., Adaptación transcultural al español del cuestionario Dermatology Life Quality Index (DLQI); El índice de calidad de vida en Dermatología, *Actas Dermosifiliogr*; 1998; 89: 862 – 700.
- 92.- Dolan P., Phil D., Modelling valuations for EuroQol health States, *Med Care* 1997; 35: 1095 – 1108
- 93.- Jenkinson C., Gray A., Doll H., Lawrence K., Keoghare S., Evaluation of index and profile measures of health status in a randomised controlled trial., *Med Care* 1997; 35: 1109 – 1118
- 94.- Inanir I., Aydemir O., Gündüz K., Danaci E, Türel A.; Developing a quality of life instrument in patient with psoriasis: The IPQLQI., *Int J Dermatol*; 2006; 45: 234 – 238.