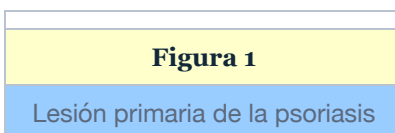


III PSORIASIS

DRA. ELIZABETH A. ABEL

La psoriasis es un padecimiento crónico que cursa con exacerbaciones y remisiones espontáneas. En ella participa una respuesta inmunológica que estimula la hiperproliferación epidérmica con diferenciación incompleta.^{1,2} Se desconoce su causa, pero la propensión genética, además de factores ambientales endógenos y exógenos, participan en la etiología de la enfermedad.

La psoriasis pertenece a la clase de trastornos papuloescamosos crónicos y típicamente se manifiesta por parches o placas eritematosas bien definidas cubiertas por escamas plateadas [*ver figura 1*]. Al retirar las escamas se revelan puntos hemorrágicos que son causados por un incremento en los vasos sanguíneos que se extienden hacia la dermis. El espectro de manifestaciones clínicas varía de placas localizadas, que pueden aparecer en los codos, rodillas, cuero cabelludo o genitales, hasta placas más generalizadas que afectan grandes áreas de la superficie cutánea. Otras variantes incluyen la psoriasis pustular de palmas y plantas, la psoriasis inversa, que afecta los pliegues y la psoriasis eritrodérmica generalizada y pustular, que suele asociarse con manifestaciones sistémicas y morbilidad significativa. Ocurre artritis psoriásica en alrededor del cinco al siete por ciento de los pacientes con psoriasis, y es más prevalente en pacientes con las formas generalizadas y severas de la enfermedad.



Epidemiología

La prevalencia calculada de la psoriasis varía de 0.5 a 3.0 por ciento en todo el mundo y de 0.5 a 1.1 por ciento en los Estados Unidos.³ Los motivos de esta variación geográfica se desconocen, pero los factores climáticos y la genética pueden participar. La psoriasis es poco común entre los negros en zonas tropicales, pero se ve con más frecuencia en negros que habitan zonas templadas.⁴ Aparece con frecuencia en japoneses, pero es rara en personas nativas de Norte y Sudamérica.

En el estudio pionero de Farber y Nall de 5,600 pacientes, la edad promedio de inicio de la psoriasis fue de 27.8 años, el 35 por ciento tenía menos de 20 años de edad y el 10 por ciento menos de 10 años de edad.⁴ La psoriasis ocurre con igual frecuencia en hombres y mujeres, pero en este estudio el inicio en los

hombres fue más tardío. En las poblaciones en las que existe una prevalencia alta, el inicio tiende a ser más temprano. Por ejemplo, en las Islas Faroe, la prevalencia es de tres por ciento y la edad promedio de inicio es de 12.5 años. La edad de inicio promedio en los Estados Unidos es de 23 años. Las personas con menor edad al inicio tienden a sufrir una enfermedad más severa, con mayor área de la piel afectada.

Patogenia

Numerosos estudios se han enfocado sobre la influencia de mecanismos bioquímicos, moleculares e inmunológicos en la cinética de las células epidérmicas.⁵ Se ha postulado que un defecto básico en la cascada del monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) causa el trastorno metabólico de la psoriasis.⁶ Los sistemas de fosforilación enzimática que incluyen a la proteína cinasa dependiente de AMPc pueden participar en la transducción de señales y control del crecimiento celular.⁷ Se ha demostrado que en la epidermis psoriásica existen marcadores de diferenciación celular semejantes a los encontrados en la cicatrización de las heridas y en la epidermis tratada con promotores tumorales como el 12-*o*-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA). El TPA ejerce su acción por la activación de la proteína cinasa C, que puede participar en la fisiopatología de la psoriasis.⁸

Las evidencias actuales enfatizan el papel de las citocinas y la inflamación en la patogenia de la psoriasis. La migración de neutrófilos hacia la epidermis puede estimularse por los factores quimiotácticos oncogénico relacionado al crecimiento (GRO- α , por sus siglas en inglés, n. del t.) e interleucina-8 (IL-8).⁹ En la dermis estas células liberan citocinas inflamatorias que pueden estimular la hiperproliferación epidérmica en la psoriasis. La activación de células T infiltrantes con liberación de citocinas parece ser crucial para el mantenimiento de la lesión psoriásica.¹⁰ Los medicamentos como la ciclosporina, que pueden inhibir la síntesis de IL-2 y evitar la proliferación de células T y su liberación de citocinas, son eficaces en el tratamiento de la psoriasis. En forma semejante, las células endoteliales dérmicas, los monocitos, los queratinocitos y los fibroblastos, producen cantidades aumentadas de IL-6, otra citocina inflamatoria, que puede ser inhibida por esteroides y calcitriol.¹¹

Los neuropéptidos y otros mediadores de la inflamación, como los metabolitos del ácido araquidónico, la calmodulina y las poliaminas, participan en la inmunorregulación de la psoriasis. Se han detectado aumentos en la concentración de sustancia P en las fibras nerviosas de la piel con lesiones de psoriasis.¹²

FACTORES GENÉTICOS

Varias observaciones sugieren una base genética para la psoriasis. La tercera parte de las personas afectadas tienen una historia familiar positiva. Los estudios en gemelos monocigotos indican una alta tasa de concordancia, 70 por ciento, comparado con 23 por ciento en los gemelos dicigotos o los hermanos.¹³ También existe mayor frecuencia de ciertos antígenos de histocompatibilidad clase I asociados con psoriasis. Estos incluyen HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57 y, especialmente, HLA-Cw6, así como los antígenos clase II HLA-DR4 y HLA-DR7.^{14,15}

Las evidencias actuales apuntan hacia la heterogeneidad genética. Pueden ocurrir tanto herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta y una herencia poligénica o multifactorial. Se ha identificado un gen de propensión a psoriasis en la porción distal del brazo largo del cromosoma humano 17 en 65 casos de psoriasis en ocho familias. En gen no estuvo presente en todas las familias, lo que apoya la heterogeneidad genética de esta enfermedad.¹⁶

ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

Varios factores exógenos y endógenos pueden afectar el comienzo, el curso o exacerbar la psoriasis. Debe evaluarse la relación entre estos factores y las remisiones o exacerbaciones espontáneas de la enfermedad. En un estudio, el 39 por ciento de los enfermos reportaron remisiones, las cuales variaron en duración de uno a 54 años. En el 29 por ciento de los sujetos los síntomas desaparecieron sin tratamiento médico.⁴

Clima

El clima puede afectar la expresión de la enfermedad. La mayoría de los individuos refieren que el clima cálido, la luz del sol y la humedad ayudan a disminuir la psoriasis, mientras que el clima frío tiene un efecto adverso sobre el curso de la enfermedad.⁴

Tensión emocional

Muchos pacientes consideran que la ansiedad o la tensión emocional tiene un efecto adverso sobre su psoriasis. El significado etiopatogénico de la tensión en la psoriasis es difícil de evaluar debido a la naturaleza subjetiva de muchas de las investigaciones. En un estudio prospectivo, un método estadístico multivariado reveló relación positiva entre la severidad de los síntomas de la psoriasis y el estrés psicológico relacionado con eventos adversos en la vida.¹⁷ Los enfermos en tales circunstancias tuvieron mejor pronóstico, lo cual se atribuyó al reconocimiento de factores precipitantes.

Infección estreptocócica

Las infecciones virales o bacterianas, sobre todo la faringitis estreptocócica, pueden precipitar el comienzo o una exacerbación de la psoriasis.¹⁸

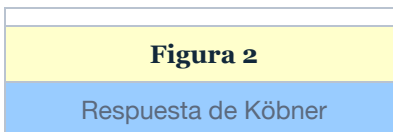
No se conoce el mecanismo por el que la infección estreptocócica influye sobre la psoriasis. Los factores genéticos pueden alterar la respuesta inmunológica a los antígenos estreptocócicos y predisponer a que algunos pacientes con psoriasis, sobre todo los que tienen el haplotipo HLA-B13, sufran infecciones estreptocócicas severas. La proteína M se relaciona con la virulencia de *S. pyogenes*. Estudios que han usado técnicas de inmunofluorescencia apoyan la presencia de productos de estreptococos, como proteína M o un antígeno de reacción cruzada, en la epidermis psoriásica.¹⁹ La proteína M6 del antígeno estreptocócico M parece tener cierta semejanza estructural con la queratina humana.²⁰

Infección por virus de inmunodeficiencia humana

La psoriasis asociada a infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) puede ser desencadenada por la disfunción inmunológica, el VIH en sí o la infección concomitante por *Candida* o *Staphylococcus*. Un estudio de 50 pacientes con psoriasis que fueron seleccionados de una población de 2,000 enfermos infectados por VIH distinguió dos grupos. En uno, la mayoría de los 15 pacientes tenía psoriasis que precedió a la infección por VIH e historia familiar positiva de psoriasis. En promedio, la psoriasis se manifestó en la segunda década de la vida. Los pacientes del segundo grupo (35) tuvieron mayor edad, psoriasis más severa, con frecuencia con un síndrome semejante al Reiter, que desarrollaron en un promedio de cinco años después del inicio de la infección por el VIH.²¹ La inmunosupresión avanzada, con cuentas de CD4 menores de 100 células/mm³, se asoció con formas más severas de psoriasis, incluyendo eritrodermia, psoriasis palmoplantar, formas pustulares y artropatía.²² Se ha reportado un caso de psoriasis pustular inducida por factor estimulador de colonias de granulocitos en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Respuesta de Köbner

Los traumatismos de la piel sin afección clínica en sujetos con psoriasis pueden causar la aparición de una lesión en el sitio exacto del trauma [ver figura 2]. Este fenómeno es conocido como respuesta de Köbner. Las heridas cortantes, quemaduras, abrasiones, inyecciones y otras formas de traumatismo pueden dar lugar a la aparición de esta reacción. Las lesiones provocadas por traumatismos, suceden no sólo en la psoriasis, sino también en otras dermatosis, incluyendo el liquen plano y las verrugas. Cualquier fármaco que cause erupción cutánea puede exacerbar la psoriasis a través de la respuesta de Köbner.



Medicamentos

Numerosos fármacos pueden empeorar la psoriasis.²³ Los agentes antipalúdicos tales como la cloroquina pueden causar la aparición de eritrodermia exfoliativa, aunque los individuos que tienen fotosensibilidad pueden mostrar mejoría de la psoriasis con el empleo de esta clase de agentes. El litio y los betabloqueadores (v.gr., propranolol)²⁴ puede precipitar el comienzo, así como inducir exacerbaciones de la psoriasis generalizada y pustulosa. La indometacina induce o exagera las lesiones de psoriasis.²⁵ Este efecto puede estar relacionado con la propiedad de la droga para inhibir la cicloxigenasa, enzima que regula la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas. Posteriormente el ácido araquidónico es metabolizado por la vía de la lipoxigenasa; como consecuencia de ello, sustancias quimiotácticas, tales

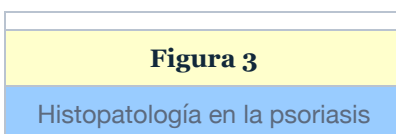
como el ácido 12-hidroxi-eicosatetraenoico (12-HETE) y los leucotrienos, pueden acumularse en la epidermis de los pacientes que toman indometacina.⁶ Se ha observado que algunos otros antiinflamatorios no esteroides, como el meclofenamato, mejoran la psoriasis.²⁶ La suspensión de los esteroides sistémicos, o de esteroides tópicos potentes aplicados a grandes áreas puede precipitar una exacerbación de la psoriasis pustular. Una investigación realizada en 94 pacientes hospitalizados que reportaron su consumo promedio diario de alcohol durante los seis meses previos al ingreso indicó que el abuso de etanol puede disminuir la respuesta al tratamiento.²⁷

Diagnóstico

HISTOPATOLOGIA

Las características microscópicas clásicas de una placa psoriásica [*ver figura 3*] son las siguientes:

1. Un estrato córneo muy engrosado, con zonas de paraqueratosis en capa (retención de núcleos).
2. Hiperplasia moderada o notable de la epidermis, con ensanchamiento de las proyecciones reticulares y enlogación a una profundidad uniforme en la dermis.
3. Aumento de la actividad mitótica en la porción inferior de la epidermis.
4. Adelgazamiento de la epidermis en la región que cubre las papilas dérmicas.
5. Escasa cantidad de infiltrado inflamatorio de células mononucleares en la dermis superficial.
6. Colecciones intracorneales o subcorneales de leucocitos polimorfonucleares (microabscesos de Munro).



Un hallazgo microscópico característico de la psoriasis es la existencia de un grado marcado de hiperplasia de la epidermis, con infiltrado inflamatorio escaso. La psoriasis contrasta con la dermatitis, en la cual la hiperplasia epidérmica es un proceso reactivo, secundario a la presencia de inflamación. En la psoriasis el defecto básico puede ser una alteración en la queratinización asociada con crecimiento epidérmico acelerado.

Las características histológicas que se han descrito en la psoriasis asociada al VIH incluyen un infiltrado inflamatorio en la dermis compuesto principalmente de linfocitos CD8 y aumento en el número de

células plasmáticas.²¹

Se requiere de la correlación clínicopatológica para distinguir la psoriasis de la dermatitis psoriasiforme y otros trastornos papuloescamosos, incluyendo la parapsoriasis (en especial la pitiriasis liquenoide crónica), la pitiriasis rosácea, la pitiriasis rubra pilaris y el linfoma cutáneo de células T.

Características clínicas

La lesión primaria es una pápula eritematosa, cubierta por descamación micácea apenas adherida a la pápula [ver figura 1]. Cuando la escama es retirada, aparecen varios puntos sangrantes (signo de Auspitz). Aunque no siempre es diagnóstica, la presencia de este signo sugiere que se trata de una psoriasis.

Las lesiones primarias se unen para formar placas, las cuales pueden adoptar diversos patrones. Las placas pueden ser sólidas, con bordes bien delimitados y pueden variar de tamaño desde una moneda hasta lesiones extensas que semejan mapas geográficos. Estas últimas son llamadas de manera apropiada placas geográficas y pueden cubrir la totalidad de la espalda o del pecho. Pueden desarrollarse placas anulares, con bordes elevados y escamosos, con una zona central clara, que adoptan figuras caprichosas o siluetas serpiginosas.

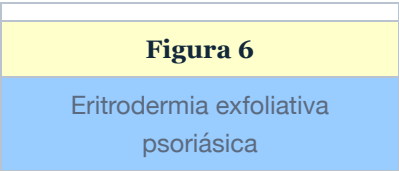
Otra característica de la psoriasis es la distribución simétrica de las lesiones. Los sitios más frecuentemente afectados son el cuero cabelludo, los codos, las rodillas y las regiones presacras [ver figura 4]. En algunos pacientes, no más de una o dos lesiones se encuentran presentes al mismo tiempo, aunque la afección generalizada con alteraciones estéticas significativas es frecuente. Las lesiones pueden aparecer sobre cualquier parte de la piel y con frecuencia evolucionan a la formación de grandes placas sobre las extremidades o el tronco que persisten durante años (tipo en placa crónica), a no ser que sean tratadas adecuadamente [ver figura 5]. La afección de las uñas es una característica diagnóstica importante. También puede haber lesiones en las palmas de las manos y plantas de los pies, y con cierta frecuencia se ven lesiones en el glande y en la vulva.

Figura 4 Psoriasis en borde del cuero cabelludo	Figura 5 Placas de psoriasis
---	--

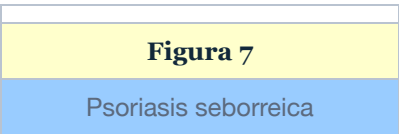
Variedades clínicas

Eritrodermia La psoriasis puede progresar hacia una eritrodermia exfoliativa en la que resulta

afectada la totalidad de la piel [ver figura 6]. Los enfermos con eritrodermia psoriásica padecen una enfermedad sistémica y pueden presentar alteraciones importantes en la regulación de la temperatura corporal. Aunque la psoriasis puede presentarse como una eritrodermia exfoliativa, este estado puede ser inducido también por supresión de esteroides sistémicos, uso de antipalúdicos y tratamiento tópico agresivo. No todos los pacientes con eritrodermia exfoliativa tienen psoriasis. Otras entidades como el eccema atópico, los linfomas y las erupciones por medicamentos también pueden presentar eritrodermia exfoliativa y, por lo tanto, deben incluirse en el diagnóstico diferencial.



Seborrea psoriásica y psoriasis inversa La psoriasis seborreica es otra variedad clínica [ver figura 7]. Las principales áreas afectadas son el cuero cabelludo, los pliegues retroauriculares, los pabellones auriculares, la región presternal, la región interescapular, la porción central de la cara, las axilas y la región de la ingle. Esta variedad se confunde a menudo con la dermatitis seborreica, pero las lesiones cutáneas y los cambios en las uñas característicos de la psoriasis son de ayuda para diferenciar entre estas dos enfermedades. Por lo general, la psoriasis del cuero cabelludo forma placas discretas cubiertas por escamas plateadas, mientras que la dermatitis seborreica es con frecuencia difusa o dispuesta en placas y se asocia con escamas grasosas.



La psoriasis que afecta pliegues cutáneos, como el área inframamaria, la ingle o la axila, puede parecer una infección micótica y se le denomina psoriasis inversa.

Psoriasis en gotas La forma aguda de psoriasis en gotas se presenta en jóvenes como una erupción de rápida evolución caracterizada por lesiones del tamaño de gotas de lágrimas, sobre todo en el tronco [ver figura 8]. Las manifestaciones recuerdan una infección estreptocócica aguda y con frecuencia los títulos de antiestreptolisinas están aumentados. Por lo tanto, es importante el tratamiento inmediato de las infecciones por estreptococo β -hemolítico con base en los cultivos faríngeos. Aunque esta forma de presentación puede ser la primera manifestación de la psoriasis, también aparece en sujetos con lesiones previas.

Figura 8
Psoriasis aguda en gotas

En los sujetos con psoriasis crónica en placas se desarrollan ataques de psoriasis en gotas después de la aplicación extensa de corticoides o vendajes oclusivos.

Variante con fotosensibilidad Por lo general, la luz solar es benéfica para las personas con psoriasis. En ocasiones, sin embargo, algún paciente es muy sensible a la radiación ultravioleta, y en estos individuos aparecen lesiones psoriásicas típicas en las regiones expuestas a la luz solar. La psoriasis en estos pacientes sensibles a la luz mejora en el invierno y empeora en los meses de verano.

Variante pustular Se han descrito varios tipos de erupciones pustulosas crónicas en las manos y los pies; estas erupciones incluyen a la psoriasis pustulosa, la acrodermatitis continua y la bacteriemia pustulosa. Estos términos generales se han empleado desde hace mucho en la literatura dermatológica y han llevado al médico y a los enfermos a una búsqueda frustrante de un foco infeccioso como la causa de cualquier erupción pustulosa resistente. Un estudio previo sugiere que todas estas entidades son variantes de un patrón de reacción único.²⁸

En la psoriasis pustulosa de las palmas de las manos y las plantas de los pies aparecen pústulas estériles solas o en asociación con placas o lesiones en gota sobre la piel suave [ver figura 9]. Por lo general aparecen cambios en las uñas, y esta forma de la enfermedad se asocia con frecuencia con artropatía que afecta a las articulaciones interfalángicas distales.

Figura 9
Psoriasis pustulosa

En raras ocasiones la psoriasis pustulosa puede generalizarse (tipo de Von Zumbusch), apareciendo pústulas en toda la piel y con leucocitosis, fiebre y otros síntomas tóxicos [ver figura 10].

Enfermedad de Reiter Las lesiones cutáneas de la enfermedad de Reiter, denominadas queratodermia blenorragica, pueden ser indistinguibles de la psoriasis.²⁹ Se considera que la enfermedad de Reiter, complejo sintomático caracterizado por uretritis, artritis y conjuntivitis, tiene una etiología infecciosa. Las lesiones cutáneas y mucosas que aparecen con frecuencia en este síndrome incluyen ulceración bucal, balanitis, caracterizada por placas elevadas sobre el glande del pene, y lesiones hiperqueratósicas, en especial sobre las palmas y las plantas. En la enfermedad de Reiter puede haber lesiones psoriasiformes sobre la superficie global de la piel.

Figura 10
Psoriasis pustulosa tipo Von Zumbusch

Patología de la uñas

Los cambios ungueales pueden ser de valor incalculable cuando el diagnóstico es dudoso. En un estudio, el 55 por ciento de los casos presentaron tales cambios.³⁰ El cambio más frecuente consiste en un punteado como hielo picado que con frecuencia aparece en grupos [*ver figura 11*]. Este punteado característico de las uñas es muy específico de la psoriasis, aunque puede considerarse como una variante normal o como resultado de traumatismos antiguos. Son frecuentes zonas con cambios de coloración amarillenta en las uñas de los pies de pacientes con psoriasis y también pueden aparecer en las uñas de las manos. La onicolisis, que es la separación distal de la placa ungueal de su lecho, es frecuente [*ver figura 12*].

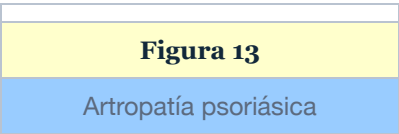
<table border="1"> <tr> <td>Figura 11</td> </tr> <tr> <td>Puntillero ungueal en psoriasis</td> </tr> </table>	Figura 11	Puntillero ungueal en psoriasis	<table border="1"> <tr> <td>Figura 12</td> </tr> <tr> <td>Cambios ungueales en psoriasis</td> </tr> </table>	Figura 12	Cambios ungueales en psoriasis
Figura 11					
Puntillero ungueal en psoriasis					
Figura 12					
Cambios ungueales en psoriasis					

Otras alteraciones son la hiperqueratosis subungueal (un acúmulo de residuos de queratina por debajo de la uña), así como la aparición de ondulaciones transversas y longitudinales. Sin embargo, estos hallazgos son mucho menos específicos, ya que también aparecen en dermatitis, infecciones por hongos, insuficiencia vascular y otras condiciones. En ocasiones, un sujeto muestra cambios ungueales típicos de la psoriasis sin ningún otro signo cutáneo en el examen inicial; es probable que todos estos pacientes tengan psoriasis y que finalmente desarrollen lesiones psoriásicas.

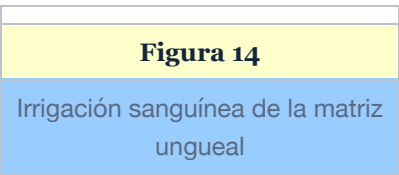
Artritis

La artritis psoriásica pertenece al grupo de espondiloartropatías seronegativas que se caracterizan por la ausencia de factor reumatoide IgM. Estos padecimientos comparten el marcador genético HLA-B27 e incluyen a la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Reiter, la artritis con enfermedad inflamatoria del intestino y la artritis psoriásica. Se han propuesto varias clasificaciones para la artritis psoriásica con base en las manifestaciones clínicas cutáneas y articulares asociadas con este padecimiento pleomórfico.³¹ Los subtipos clínicos incluyen espondilitis, poliartritis y oligoartritis. La enfermedad articular destructiva severa que causa artritis mutilante es poco común. Puede ocurrir afección de las articulaciones interfalángicas distales como un dato aislado en pacientes con psoriasis o que complique

cualquiera de los otros subtipos de la artropatía psoriásica [ver figura 13].



Algunos expertos creen que sólo la artropatía de las articulaciones interfalángicas distales (IFD) pertenece característica de la psoriasis y que dicha artropatía es el resultado de la inflamación psoriásica de la matriz o lecho ungueal. Esta hipótesis se apoya en el hecho de que la matriz ungueal y la IFD comparten la misma irrigación sanguínea [ver figura 14].³² La inflamación psoriásica crónica de la matriz ungueal causa alteraciones vasculares que producen cambios patológicos en las IFD y en ocasiones en las interfalángicas proximales (IFP).



La definición habitual del término artritis psoriásica es ambiguo en algunos casos. Por lo tanto, puede aplicarse un término más preciso, como artropatía por psoriasis de la matriz ungueal, a los casos de psoriasis en este sitio que causan afección de las articulaciones IFD y, en ocasiones, de las IFP.³²

Tratamiento

TRATAMIENTO TOPICO

Los agentes utilizados con más frecuencia en el tratamiento tópico de la psoriasis son los glucocorticoides, el alquitrán y la antralina. Los esteroides son más potentes cuando se aplican bajo oclusión, lo que aumenta la penetración percutánea. La aplicación de una venda oclusiva sola, como una tela hidrocoloide adhesiva, puede mejorar las lesiones localizadas de psoriasis al hidratar el estrato córneo, prevenir el desarrollo de paraqueratosis y facilitar la descamación.³³

Se ha investigado la administración de fluorouracilo al cinco por ciento bajo oclusión, de acuerdo con un esquema de dosificación intermitente semanal, en el tratamiento tópico de la psoriasis recalcitrante localizada.³⁴ En un estudio, se logró la erradicación al 90 por ciento de las lesiones tratadas en 11 de 13 pacientes que recibieron fluorouracilo tópico continuo dos o tres días a la semana durante un periodo medio de 15.7 semanas. La mejoría se mantuvo en cinco de los 11 pacientes en el momento del examen de seguimiento a los tres meses.

Glucocorticoides

Con mayor frecuencia los glucocorticoides tópicos se prescriben como tratamiento inicial de la psoriasis debido a sus efectos antiinflamatorio, antimitótico y antipruriginoso. Sin embargo, frecuentemente su eficacia es breve; las placas psoriásicas llegan a ser resistentes al tratamiento continuo o recurren cuando se suspende el tratamiento. Los esteroides tópicos se han clasificado en siete categorías en orden decreciente de potencia [*ver tabla 1*]. Los estudios que comparan las fórmulas de los esteroides encontraron que la actividad clínica de éstas en la psoriasis correlacionó con la respuesta vasoconstrictora en 20 de 23 casos.³⁵ Los análogos halogenados de la prednisona son más eficaces que la hidrocortisona, pero su administración se asocia con efectos colaterales más importantes. Por ejemplo, la aplicación continua de esteroides fluorinados y otros de alta potencia, sobre todo bajo oclusión, puede causar atrofia cutánea y absorción sistémica.

Tabla 1 Clasificación de los esteroides tópicos para la psoriasis de acuerdo a su potencia decreciente

<i>Grupo</i>	<i>Nombre genérico</i>	<i>Nombre Comercial (En EUA)</i>	<i>Potencia (%)</i>
I	Dipropionato de betametasona en vehículo optimizado	Diprolene	0.05
	Propionato de clobetasol	Temovate	0.05
	Diacetato de diflorasona	Psorcon	0.05
II	Amcinonida	Cyclocort	0.1
	Dipropionato de betametasona aumentado	Diprolene AF	0.05
	Dipropionato de betametasona	Diprosone	0.05
	Furoato de monometasona	Elocon	0.1
	Diacefato de diflorasona	Florone, Maxiflor	0.05
	Halcinonida	Halog	0.1
	Fluocinonida	Lidex, Topsylin	0.05
	Desoximetasona	Topicort	0.25
III	Acetonida de triamcinolona	Aristocort (HP)	0.5
	Dipropionato de betametasona	Diprosone	0.05
	Diacetato de diflorasona	Florone, Maxiflor	0.05
	Valerato de betametasona	Valisone	0.1
IV	Acetonida de triamcinolona	Aristocort, Kenalog	0.1
	Benzoato de betametasona	Benisone	0.025
	Flurandrenolida	Cordran	0.05
	Furoato de monometasona	Elocon	0.1
	Acetonida de fluocinolona	Synalar-HP	0.2
		Synalar	0.025
V	Benzoato de betametasona	Benisone	0.025
	Flurandrenolida	Cordran	0.05
	Propionato de fluticasona	Cutivate	0.05
	Dipropionato de betametasona	Diprosone	0.02
	Acetonida de triamcinolona	Kenalog	0.1
	Butirato de hidrocortisona	Locoid	0.1
	Acetonida de fluocinolona	Synalar	0.025

	Valerato de betametasona	Valisone	0.1
	Valerato de hidrocortisona	Westcort	0.2
VI	Dipropionato de alclometasona	Aclovate	0.05
	Desonida	Tridesilon, DesOwen	0.05
	Pivalato de flumetasona	Locorten cream	0.03
	Acetonida de fluocinolona	Synalar	0.01
VII	Hidrocortisona	Hytone	2.5
		Hytone, Penecort, Synacort, Cort-Dome, Nutracort	1.0

Los esteroides tópicos superpotentes son benéficos en la psoriasis, aunque pueden causar supresión reversible del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal, que se demuestra por disminución del nivel del cortisol plasmático matutino. En un estudio aleatorio, doble ciego, en el que se aplicó de forma tópica dipropionato de betametasona en un vehículo optimizado o clobetasol-17-propionato en ungüento, dos veces al día durante tres semanas, se demostró que ambos medicamentos fueron eficaces en la eliminación o mejoría de la psoriasis. En ocho de 40 pacientes (20 por ciento) se encontró evidencia por laboratorio de supresión suprarrenal.³⁶ Por lo tanto, se recomienda que la aplicación de esteroides tópicos superpotentes se realice durante un periodo de dos semanas. Se aconseja un intervalo de varias semanas entre los cursos sucesivos de tratamiento.

Los esteroides administrados por vía sistémica actúan con rapidez, pero su suspensión origina una recaída inmediata, con frecuencia con exacerbación grave. Puede aparecer rebote en forma de erupción pustular o de eritroderma.

Alquitranes

El alquitrán se ha usado desde el siglo XIX para el tratamiento de la psoriasis. El alquitrán de hulla sin refinar es una mezcla compleja de miles de compuestos de hidrocarburos y afecta a la psoriasis por medio de una inhibición enzimática y una acción antimitótica.³⁷ El alquitrán de hulla crudo es difícil de aplicar, tiene olor y pinta la piel y la ropa. Se aplica junto con fototerapia con luz ultravioleta B (UVB), según el esquema de Goeckerman [*ver adelante*, Fototerapia]. Las preparaciones de alquitrán de hulla más refinado, que son más aceptadas desde el punto de vista cosmético, existen en fórmulas prescritas o como geles, cremas, aceites para baño, shampoos y soluciones (*liquor carbonis detergens*) que se expenden sin receta médica. Con frecuencia el alquitrán se usa en tratamientos combinados y para el mantenimiento de placas de psoriasis ya resueltas.

Antralina

La antralina (ditaranol) se emplea en el tratamiento de la psoriasis desde 1916.³⁸ Es un agente tópico de gran eficacia en la psoriasis, tal vez debido a que inhibe el metabolismo enzimático y reduce el recambio por mitosis que se lleva a cabo en la epidermis.³⁸

Un régimen de Ingram modificado combina la aplicación diaria de una pasta sólida de antralina más baños de alquitrán con exposición a luz ultravioleta. Este tratamiento ha sido empleado en los Estados Unidos para su uso en pacientes hospitalizados con psoriasis³⁸ y para enfermos ambulatorios controlados en centros para cuidados de psoriasis.³⁹ La antralina se aplica con cuidado sólo sobre las regiones de la piel afectadas. Con la finalidad de evitar la irritación de la piel sana adyacente a las lesiones, éstas son cubiertas con talco y envueltas con cubiertas protectoras. El medicamento se aplica al comienzo a una concentración al 0.1 por ciento y, dependiendo de la respuesta del individuo, se incrementa gradualmente hasta llegar a una concentración al 0.8 por ciento.

Para las lesiones en gota o para las placas delgadas con bordes mal delimitados se aplica una pasta blanda menos oclusiva, la cual causa menos inflamación de la piel sana circundante. Después de seis a ocho horas se retira la antralina usando aceite mineral.

Se han usado esquemas modificados con antralina para reducir las manchas provocadas por la antralina, para disminuir la irritación y para promover el uso del medicamento en el hogar. Una innovación, el tratamiento de contacto corto,⁴⁰ consiste en la aplicación de una pomada que contiene antralina al uno por ciento en las áreas afectadas por espacio de una hora, retirando después la pomada. Cuando se usa el tratamiento de contacto corto para placas localizadas, la crema debe retirarse por completo después de una hora y media a dos con detergente para minimizar la irritación de la piel subyacente. Existe antralina en base de crema lavable con agua para uso doméstico como Dritocrema en concentraciones de 0.1, 0.25, 0.5 y 1.0 y como Dritho-Scalp de 0.25 y 0.5 por ciento.

Para el cuidado del cuero cabelludo se aplica una pomada que contiene antralina al 0.4 por ciento después de que las escamas se han aflojado por medio de la aplicación de aceite mineral tibio y un vendaje oclusivo tipo turbante. La pomada se retira con un shampoo de alquitrán.

Una nueva fórmula de crema de antralina al uno por ciento está compuesta de cristales lípidos microencapsulados que liberan antralina para su absorción a la temperatura de la piel. Cuando se usa como tratamiento de contacto corto, esta preparación conlleva un riesgo bajo de tinción e irritación.⁴¹

La preparación más eficaz de antralina es la pasta dura que contiene parafina, seguida en orden decreciente de eficacia por la pomada y después por la crema. La aceptación por el paciente lleva un orden exactamente inverso al de la eficacia mencionada. El punto final del tratamiento es la resolución de las placas hasta un estado macular, el cual suele acompañarse de hiperpigmentación residual posinflamatoria y una mancha temporal por antralina. El aclaramiento aparece de una a dos semanas

después de iniciado el régimen de Ingram modificado. Las remisiones duran de semanas a meses.

Calcipotrieno

El uso tópico del análogo de la vitamina D calcipotrieno, también conocido como calcipotriol en Europa, constituye un tratamiento eficaz para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas. Existen receptores para la forma biológicamente activa de la vitamina D sobre los queratinocitos, así como sobre los linfocitos T y B. La vitamina D y su análogo inhiben la proliferación celular e inducen diferenciación en queratinocitos humanos cultivados. El análogo tiene también un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio al inhibir la proliferación de células T y su liberación de citocinas.⁴²

El calcipotrieno tiene la ventaja de ser 100 a 200 veces menos potente en sus efectos sobre el metabolismo del calcio que el compuesto original calcitriol, minimizando así la posibilidad de absorción percutánea e hipercalcemia. En los Estados Unidos, el calcipotrieno al 0.005 (Dovonex) ha sido autorizado para uso dos veces al día hasta por ocho semanas. Estudios comparativos con unguento de fluocinonido demostraron una eficacia superior al calcipotrieno a las cuatro y seis semanas. El tratamiento con calcipotrieno causó calificaciones promedio menores para descamación y elevación de las placas a las dos a seis semanas y para eritema a las cuatro y seis semanas.⁴³ Estudios comparativos con unguento de valerato de betametasona al 0.1 por ciento y tratamiento de contacto breve con antralina mostraron mejor evolución del área de psoriasis y de la calificación del índice de severidad (APIS) con el calcipotrieno a las seis y ocho semanas.³³ Los efectos colaterales adversos incluyeron eritema lesional y perilesional e irritación facial. Por lo tanto, los pacientes deben ser cautelosos para evitar la aplicación de calcipotrieno a la piel facial. Las concentraciones de calcio en suero y orina pueden aumentar después de aplicaciones de 200 a 300 g/semana.⁴⁴ Las recomendaciones actuales limitan el uso de los medicamentos aplicados a menos de 100 g/semana para evitar esta complicación.

Dos estudios encontraron que el uso a largo plazo de calcipotrieno para la psoriasis en placas fue seguro y eficaz. De 144 pacientes seguidos hasta por 48 semanas, el número con psoriasis moderada o severa cayó de 92 por ciento en la basal a 31 por ciento después de seis semanas y a 22 por ciento al final del tratamiento.⁴⁵ Se observó irritación local en el 20 por ciento de los pacientes. La concentración promedio de calcio permaneció sin cambio durante todo el estudio. La seguridad y eficacia del unguento calcipotrieno se demostró también en 397 pacientes en un segundo estudio multicéntrico por tiempo prolongado. La mejoría continuó después de ocho semanas de tratamiento, y la mayoría de los pacientes estaba libre de psoriasis después de 24 a 36 semanas de tratamiento.^{46>}

FOTOTERAPIA

La fototerapia constituye un tratamiento eficaz en la psoriasis. De dos a cuatro baños de sol, con la aplicación de emolientes en la piel, disminuye la morbilidad de este trastorno.

La climatoterapia en el Mar Muerto, en Israel, es un tratamiento eficaz y alternativo para la psoriasis

para aquellos que pueden viajar a esa parte del mundo. Debido a su localización geográfica única a 1,300 pies por debajo del nivel del mar, los pacientes se exponen a luz ultravioleta A (UVA) de alta intensidad filtrada en forma natural que, combinada con la exposición a los minerales y sales del Mar Muerto, causa mejoría significativa o desaparición de las lesiones en el 88 por ciento de los pacientes en varias semanas.⁴⁷

La aplicación diaria de alquitrán de hulla cruda y la exposición a la luz ultravioleta (esquema de Goeckerman) elimina la psoriasis ampliamente diseminada en tres o cuatro semanas, con remisiones que duran de semanas a meses. Aunque las longitudes de onda de la radiación ultravioleta responsables del efecto fotobiológico del alquitrán se encuentran en el rango UVA, la exposición a la irradiación UVB es más eficaz en el régimen de Goeckerman. Se desconoce el motivo de esta diferencia.

En la reevaluación del esquema de Goeckerman, la aplicación de la preparación de alquitrán al uno por ciento fue tan eficaz como la preparación al seis por ciento de la misma sustancia. Además, la aplicación de la preparación de alquitrán durante dos horas antes de la irradiación fue equivalente a periodos más prolongados de aplicación.⁴⁸ Las contraindicaciones para el uso del régimen del Goeckerman son la presencia de psoriasis muy inflamada o excoriada, formas pustular y eritrodérmica de la enfermedad, foliculitis y antecedentes de fotosensibilidad.

Según una publicación, los efectos de la exposición a UVB eritemogénica con emolientes son equivalentes a los de la irradiación UVB con alquitrán. El emoliente o el vehículo disminuye la reflectancia de la escala psoriásica, aumentando la transmisión de la luz. Sin embargo, el alquitrán puede tener un efecto aditivo cuando se combina con UVB suberitemogénica, que es menos agresiva.⁴⁹

En un estudio comparativo,⁵⁰ se administró fototerapia con UVB tres veces a la semana, junto con la aplicación diaria de alquitrán en aceite o un emoliente dos veces al día. Este método logró la eliminación de las lesiones psoriásicas en el 78 por ciento de los pacientes. No se observaron diferencias entre el lado del cuerpo tratado con alquitrán en aceite y el tratado con el vehículo. Aunque el estudio previo había mostrado un efecto aditivo para el alquitrán combinado con irradiación UVB, cuando los pacientes se evaluaron al final de tres a cuatro semanas (antes de que sus lesiones se hubieran eliminado),⁴⁹ el estudio posterior demostró que no existen ventajas entre los pacientes cuando se evaluaron en el momento de la erradicación de las lesiones. La fototoxicidad es menos probable con el uso de alquitrán más UVB suberitemogénica, pero la incidencia de fracasos es más elevada con este programa que con el uso de dosis más eritematogénicas de UVB más emolientes.⁵¹

La remisión duró más en pacientes que recibieron fototerapia de mantenimiento con UVB dos veces a la semana durante uno o dos meses y luego una vez a la semana durante cuatro meses, en comparación con los pacientes que suspendieron la fototerapia con UVB después de la eliminación inicial de las lesiones.⁵²

En los centros de atención diaria de la psoriasis se administra tratamiento tópico intensivo al paciente sin necesidad de hospitalización. Estos centros combinan el tratamiento individualizado, la vigilancia diaria de la respuesta al mismo, educación para el paciente sobre su autocuidado y sistemas de apoyo psicológico (v.gr., terapia de grupo para manejo del estrés) para lograr la remisión completa. Los tratamientos típicamente incluyen un esquema de antralina modificado (Ingram) o de alquitrán (Goeckerman) combinado con fototerapia UVB.³⁹ Se requieren alrededor de tres semanas de tratamiento para lograr mejoría significativa o desaparición de la psoriasis. Los programas de tiempo parcial, como los requeridos para atención del cuero cabelludo o de terapia de contacto breve, son útiles para pacientes que no han mejorado en forma importante con los esquemas de tratamiento en su domicilio.

FOTOQUIMIOTERAPIA: PSORALENOS Y UVA

PUVA oral

El tratamiento con psoralenos y UVA consiste en la administración del fármaco fotosensibilizante metoxaleno (8-metoxipsoraleno), en dosis oral de 0.65 mg/kg, dos horas antes de la exposición a la luz ultravioleta de alta intensidad y gran longitud de onda en una cámara de irradiación. La dosis inicial de UVA (en joules/cm²) se basa en la determinación de la dosis fototóxica mínima o en el tipo de piel, de acuerdo a protocolos establecidos.⁵³ Aunque su efecto terapéutico es local, el PUVA constituye un tratamiento sistémico en el cual el metoxaleno fotoactivado se une al ADN de la epidermis formando aducciones monofuncionales y bifuncionales. La interferencia resultante con la mitosis epidérmica es uno de los mecanismos de acción postulados para el tratamiento con PUVA en la psoriasis.

En varios estudios clínicos multicéntricos se ha establecido la eficacia del tratamiento con PUVA.⁵⁴ Un ciclo de tratamiento con PUVA, administrado dos a tres veces a la semana, permite una eliminación significativa de las lesiones psoriásicas en aproximadamente el 90 por ciento de los pacientes con un promedio de 25 tratamientos totales. Después del ciclo inicial se instituye un esquema de mantenimiento, y eventualmente el tratamiento con PUVA se suspende. En la mayoría de los pacientes la psoriasis recurre meses a años después de la suspensión de PUVA, lo que indica que este tratamiento es paliativo más que curativo.

Una preparación líquida de metoxaleno en una cápsula de gelatina (Oxsoralen-Ultra) ha remplazado a la forma cristalina del medicamento para su uso en el tratamiento PUVA. Las ventajas de esta preparación líquida son un nivel máximo más temprano (1.5 h contra 2 a 3 h después de la administración) y niveles séricos del fármaco más constantes y elevados, lo que causa mayor fotosensibilidad de la UVA. El intervalo de tiempo constante entre la ingestión de medicamento y la exposición a la UVA es crucial porque los valores en suero del fármaco disminuyen con más rapidez después de la administración de la preparación líquida. Para disminuir la fototoxicidad debe reducirse la dosis de Oxosralen-Ultra por debajo de la dosis de la forma cristalina del medicamento o debe acortarse el tiempo de exposición a la UVA.

Los efectos colaterales agudos debidos a fototoxicidad, tales como eritema y desarrollo de ampollas, están relacionados con la dosis y, por lo tanto, pueden ser controlados. El prurito, por lo general asociado con sequedad de la piel, es muy frecuente y puede ser tratado con buenos resultados con el empleo de emolientes. Puede presentarse náusea después de la ingestión de metoxaleno. Un motivo de preocupación es el riesgo de producir efectos colaterales a largo plazo como mutagénesis, carcinogénesis y formación de cataratas.⁵⁵ El bronceado que produce el PUVA es agradable desde el punto de vista cosmético.

Debido a que la UVA penetra la piel con más profundidad que la UVB, puede tener efectos importantes sobre la dermis. Se han notado evidencias de daño dérmico solar acentuado y de envejecimiento cutáneo acelerado después del tratamiento con UVA.

Un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos con más de 1,300 pacientes tratados con PUVA, que fueron evaluados después de uno a tres años de seguimiento, reveló un aumento significativo en el número de epitelomas de células basales y carcinomas de células epidermoides en aquéllos con antecedente de exposición a radiaciones ionizantes o de cáncer de piel.⁵⁶ Los resultados mostraron una proporción mayor de la esperada de carcinomas de células epidermoides en relación a los epitelomas de células basales y un exceso de carcinomas de células epidermoides en áreas del cuerpo no expuestas a la luz solar. Un estudio de seguimiento durante 5.7 años del grupo original demostró un incremento, dependiente de la dosis, del riesgo de carcinoma de células escamosas.⁵⁷ El riesgo de desarrollar carcinoma de células basales aumentó sólo ligeramente en estos sujetos. Los pacientes que habían recibido grandes dosis acumulativas de PUVA experimentaron un aumento casi 13 veces mayor en el riesgo de presentar carcinoma de células epidermoides, comparado con los que recibieron tratamiento a dosis bajas.

El estudio prospectivo continuo de 1,049 de los 1,153 pacientes que sobrevivieron 13 o más años después del inicio del tratamiento con PUVA reveló que se desarrolló carcinoma de células epidermoides en más del 25 por ciento de los pacientes expuestos a PUVA en dosis altas por 300 o más tratamientos. La mayoría de los pacientes tenían tumores múltiples. Se recabaron los datos sobre exposición previa a radiación ionizante, alquitrán tópico en dosis altas (más de 45 meses de tratamiento) y metotrexate en dosis altas (dosis acumulativa de 3g). La única asociación significativa adicional fue entre la exposición a dosis altas a metotrexate y el riesgo de carcinoma de células epidermoides. No se demostró, sin embargo, interacción entre el PUVA y el metotrexate. En estos pacientes se han desarrollado otros tipos de tumor, incluyendo 104 casos de carcinoma de células epidermoides in situ y 181 queratoacantomas, que no fueron incluidos en el análisis.⁵⁴

La piel genital, que es delgada y se broncea poco, puede ser especialmente susceptible a los efectos carcinogénicos del PUVA y de otros carcinógenos, incluyendo la luz ultravioleta sola y los compuestos de alquitrán que se usan con frecuencia en el tratamiento de la psoriasis. (Percival Pott describió en 1775 la asociación entre la exposición a carcinógenos del alquitrán y el desarrollo de cáncer escrotal en deshollinadores de chimeneas). En un estudio prospectivo de 12.3 años en 892 varones que recibieron

tratamiento con PUVA para psoriasis, se identificó un total de 30 neoplasias genitales en 14 pacientes.⁵⁸ Los tumores incluyeron carcinoma de células epidermoides invasor e *in situ* y queratoacantomas. El riesgo de cáncer de pene y escroto fue mucho mayor en comparación con el de la población general. Se observó una relación dependiente de la dosis entre la exposición a PUVA y la ocurrencia de cáncer genital en hombres. Además, el riesgo de cáncer en el área genital fue cinco a 15 veces mayor que el riesgo de carcinoma de células epidermoides en otros sitios de la piel expuestos al PUVA. Los hombres tratados con niveles altos de irradiación UVB tuvieron 4.6 veces más riesgo de cánceres genitales que otros pacientes después de controlar el nivel de exposición a PUVA. De las 488 mujeres en el estudio, solo existió un caso de carcinoma *in situ* de células epidermoides en la vulva. Estos datos indican la necesidad de proteger el área genital en los hombres durante el tratamiento con PUVA y durante la exposición a otras formas de irradiación ultravioleta con fines terapéuticos, recreativos o cosméticos.

En pacientes que reciben tratamiento con PUVA durante periodos prolongados, los efectos inmunológicos incluyen disminución en el número o función de las células de Langerhans, alteración en la capacidad de sensibilización con dinitroclorobenceno y menor estimulación mitogénica de los linfocitos.⁵⁹ Es posible que la alteración inmunológica posterior al empleo de PUVA pueda aumentar el riesgo de carcinogénesis.⁵⁷

Estudios en animales sugieren que el PUVA podría tener efectos oculares adversos. Se ha identificado metoxaleno en los cristalinos de ratas después de la ingestión de dicho fármaco. Se ha encontrado que la presencia de metoxaleno en los cristalinos de ratas expuestas a UVA aumenta los cambios inducidos por radiación ultravioleta, tales como las cataratas.⁶⁰ El riesgo de toxicidad ocular y posible daño en la retina es motivo de especial preocupación en personas jóvenes cuyos cristalinos transmiten más la radiación ultravioleta que los cristalinos de personas mayores, los cuales son más opacos, así como en los individuos con afaquia, que no tienen cristalino.⁶¹ El empleo de gafas opacas de protección durante el tratamiento con PUVA es muy importante. Deben usarse gafas de sol que bloqueen la radiación ultravioleta en los días de tratamiento desde el momento en que se administra el metoxaleno, también se recomienda proteger los ojos el día posterior a la aplicación del tratamiento.

Aunque el PUVA ha sido aprobado por la FDA para su uso en la psoriasis, los enfermos deben ser seguidos con cuidado buscando la aparición de efectos colaterales a largo plazo. El uso de PUVA se encuentra limitado a individuos cuidadosamente seleccionados, con psoriasis extensa incapacitante que no ha respondido en forma adecuada a las formas convencionales de tratamiento. Debido a que la fototerapia es potencialmente inmunosupresora, deben analizarse los riesgos y beneficios del tratamiento con UVB y UVA en el caso de la psoriasis asociada a virus de inmunodeficiencia humana. La fototerapia puede empeorar el sarcoma de Kaposi.

PUVA tópico

Se ha utilizado PUVA tópico, que consiste en la aplicación de metoxaleno al 0.1 por ciento en un ungüento o loción, para tratar áreas localizadas de psoriasis, sobre todo la psoriasis pustular palmoplantar.⁶² En el

PUVA tópico se utilizan dosis menores de UVA, aproximadamente una quinta parte del nivel usual de la dosis de PUVA oral, debido a que la concentración del psoraleno en la piel es mayor con la aplicación tópica. El PUVA tópico se ha administrado también mediante el baño de los pacientes con una solución diluida de metoxaleno en concentración de 3.7 mg/L de agua,⁶³ seguido de la exposición por una hora y media a incrementos progresivos de radiación UV. Para evitar reacciones fototóxicas este procedimiento debe vigilarse en el consultorio médico.

TRATAMIENTO SISTEMICO

Metotrexate

El antimetabolito metotrexate se considera eficaz para la psoriasis por su efecto antimitótico sobre los queratinocitos en proliferación. Sin embargo, los estudios de cultivos de tejido han sugerido que las células linfocíticas activadas en los ganglios linfáticos, sangre y piel son un probable blanco del metotrexate; los macrófagos y células T proliferantes son 100 veces más sensibles al metotrexate que las células epiteliales en proliferación.⁶⁴ Estos datos pueden ser importantes para el mecanismo de acción del metotrexate en otros trastornos de fondo inmunológico, incluyendo la artritis psoriásica, la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn.

Los efectos colaterales del tratamiento con metotrexate incluyen depresión de la médula ósea, náusea, diarrea, estomatitis y hepatotoxicidad. El metotrexate es teratogénico puede ocasionar oligospermia reversible. Puede ocurrir neumonitis en una fase temprana del tratamiento si el medicamento se administra en dosis oncológicas. Antes y durante el tratamiento deben realizarse pruebas de función hepática, renal y citología hemática.

Ciertos medicamentos aumentan la toxicidad del metotrexate al disminuir la secreción tubular renal (v.gr., salicilatos, sulfonamidas, probenecid y penicilinas) o al desplazar el metotrexate de los sitios por medio de los cuales se une a proteínas plasmáticas (v.gr., salicilatos, probenecid, barbitúricos y fenitoína). Muchos de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y el trimetoprim-sulfametoxazol aumentan la toxicidad del metotrexate.⁹⁵

La notificación de pancitopenia después del tratamiento con dosis bajas de metotrexate en dos pacientes subrayan los peligros del medicamento en pacientes con insuficiencia renal o inestabilidad hematológica.⁶⁶ Otros factores de riesgo son la disminución de la ingestión de agua, la deshidratación, la deficiencia de folatos, y el tratamiento concomitante medicamentoso que puede incrementar la toxicidad del metotrexate.⁶⁷

Debe ponerse mucha atención a las contraindicaciones del medicamento, así como a las indicaciones para suspender el tratamiento [ver tabla 2]. Es necesaria una supervisión constante de los pacientes que toman metotrexate y el tratamiento debe suspenderse de inmediato si se desarrolla toxicidad.

Tabla 2 Contraindicaciones del metotrexate

- Alteraciones de la función renal: depuración de creatinina en 24 horas < de 77 ml/min
- Embarazo o lactancia
- Fibrosis hepática, cirrosis, hepatitis
- Anemia: Hb < de 10 g/dl
- Leucopenia: leucocitos < de 4,000/mm³
- Trombocitopenia
- Úlcera péptica activa
- Infecciones activas
- Síndrome de inmunodeficiencia
- Abuso de alcohol
- Poca confianza en el paciente

La mejor manera de administrar el metotrexate es en una dosis semanal única de 10 a 20 mg o en tres dosis de 2.5 a 7.5 mg en intervalos de doce horas durante un periodo de 24 horas (v.gr., a las 8:00 AM, a las 8:00 PM y de nuevo a las 8:00 AM).

Siempre que sea posible debe realizarse una biopsia hepática por aspiración con aguja durante los primeros tres meses de tratamiento para evaluar el estado basal de la función hepática.⁶⁵ La hepatotoxicidad puede no ser evidente en la evaluación de rutina del laboratorio. Se recomienda una biopsia hepática cuando la dosis acumulada del medicamento sea de 1.5 g (o 1.0 g para pacientes con mayor riesgo de hepatotoxicidad) y después de cada incremento subsecuente de 1.0 a 1.5 g en la dosis acumulada. Los factores de riesgo para hepatotoxicidad incluyen administración diaria de metotrexate, ingesta excesiva de alcohol, idabetes, obesidad, abuso de drogas intravenosas, exposición previa a medicamentos hepatotóxicos y tratamiento previo por disfunción hepática.

Los cambios hepáticos patológicos causados por el tratamiento con metotrexate se han clasificado de la siguiente manera: grado I, histología hepática normal o infiltración grasa leve; grado II, infiltración grasa moderada a severa con inflamación y necrosis portal; grado IIIA, fibrosis leve; grado IIIB, fibrosis moderada a severa, y grado IV, cirrosis. El metotrexate debe suspenderse si se demuestran cambios patológicos grado IIIB o IV.

Las alteraciones en la función hepática pueden mejorar después de suspender el metotrexate por seis meses o más, según se demostró en ocho de 11 pacientes con fibrosis o cirrosis que fueron vigilados en un estudio.⁶⁸ La importancia en la vigilancia durante la administración del metotrexate se ha enfatizado por la ocurrencia de cirrosis inducida por este medicamento que requirió trasplante hepático en tres pacientes que recibieron tratamiento prolongado para su psoriasis sin biopsias hepáticas seriadas.⁶⁹ También se ha notificado un caso de hepatitis fulminante causada por reactivación de la infección por

virus de la hepatitis B después de la suspensión de tratamiento con metotrexate en dosis bajas.⁷⁰

Hidroxiurea

Para los pacientes con enfermedad hepática puede considerarse la quimioterapia con hidroxiurea, que rara vez causa hepatotoxicidad.⁷¹ La respuesta es más lenta y menos completa que con el metotrexate, y puede desarrollarse resistencia al tratamiento con una mayor frecuencia. La hidroxiurea se administra en dosis oral de 1 a 2 g/día. Es necesaria la vigilancia cuidadosa del recuento de células sanguíneas durante el tratamiento.

Etretinato

El etretinato (Tegison) es un análogo de la vitamina A relacionado con la isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico), que es eficaz en el tratamiento de la psoriasis recalcitrante grave, sobre todo en las variantes pustular generalizada, eritrodérmica o pustular palmoplantar.⁷² Es probable que el efecto terapéutico del etretinato se deba a su acción antiinflamatoria y sobre la regulación de la proliferación y diferenciación de la epidermis. El medicamento puede también mejorar la artritis que acompaña a la psoriasis.⁷³ El tratamiento con etretinato es adecuado para la psoriasis asociada al VIH.

El etretinato puede causar efectos colaterales severos como hipervitaminosis A, teratogénesis y hepatotoxicidad; por lo tanto, su uso debe limitarse a aquellos casos que no responden o no toleran los tratamientos convencionales de la psoriasis grave. Se ha propuesto la combinación terapéutica del etretinato y otras modalidades como PUVA, UVB o antralina para reducir los efectos adversos del retinoide y para mejorar su eficacia.^{74,75}

El etretinato se administra al comienzo en dosis divididas de 0.75 a 1.0 mg/kg/día. La psoriasis eritrodérmica puede responder a dosis más bajas, de 0.25 mg/kg/día, con un aumento semanal de 0.25 mg/kg en la dosis diaria hasta alcanzar la dosis óptima. Después de que se presenta mejoría, por lo general al cabo de ocho días a 16 semanas, se administra una dosis de mantenimiento de 0.5 a 0.75 mg/kg/día o menor hasta que las lesiones se resuelven. Puede reinstituirse el tratamiento para las exacerbaciones, que suelen aparecer en forma gradual después de ocho semanas o más. No existe fenómeno de rebote.⁷³ Se ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento a largo plazo resulta eficaz hasta por tres años en pacientes que tenían psoriasis pustular.⁷²

Los efectos colaterales del etretinato se relacionan con la dosis y son similares a los observados en la hipervitaminosis A. Con el tratamiento con etretinato se observa adelgazamiento del cabello, desprendimiento de la piel de las palmas de las manos y plantas de los pies, y fatiga.⁷⁵ Es frecuente la hiperlipidermia leve con niveles elevados de triglicéridos y colesterol en el suero. Pueden disminuir los valores de lipoproteínas de alta densidad. Los niveles de las enzimas hepáticas se elevan en el 10 por ciento de los pacientes tratados, pero la biopsia hepática en 20 individuos sometidos a tratamiento con etretinato a largo plazo no mostró hepatotoxicidad importante.⁷⁶ Sin embargo, se han publicado

varios casos de reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas con el etretinato.⁷⁶

La calcificación de ligamentos y tendones extraespinales se ha asociado con el tratamiento a largo plazo con etretinato en la psoriasis y los trastornos de queratinización. En un estudio esta complicación se demostró radiográficamente en 32 de 38 pacientes (84 por ciento) que recibieron etretinato en dosis diaria promedio de 0.8 mg/kg durante un periodo de alrededor de 60 meses.⁷⁷ Los sitios frecuentes de afección, por lo general bilateral y focal, fueron los tobillos, la pelvis y las rodillas; casi la mitad de los enfermos afectados no tuvo síntomas relacionados. Once de los 38 pacientes presentaron afección vertebral parecida a la hiperostosis esquelética idiopática difusa, manifestada al menos por un puente óseo entre dos vértebras. Los puentes a través de las vértebra se observaron en dos individuos, siendo compatibles con el síndrome de hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH, por sus siglas en inglés, n. del t.).

Los efectos adversos oculares incluyen erosión corneal, abrasión y tinción punteada. Así mismo, se ha observado disminución de la agudeza visual, cataratas, iritis, escotomas y fotofobia. Debido a que se han presentado casos de disminución súbita de la visión nocturna con el tratamiento a base de etretinato, se debe prevenir a los pacientes acerca de los riesgos de conducir por la noche.

La seguridad del etretinato a largo plazo se evaluó en un estudio prospectivo a cinco años de 956 pacientes con psoriasis.⁷⁸ Los investigadores concluyeron que con la selección y vigilancia adecuadas de pacientes, no se presentó un incremento significativo en el riesgo de efectos adversos de tipo cardiovascular, cáncer, diabetes, cataratas y enfermedad inflamatoria del intestino. Aunque los síntomas articulares mejoraron en algunos pacientes, la mayoría tuvo problemas articulares asociados con el etretinato. El etretinato puede causar también cambios temporales en las enzimas hepáticas y en ocasiones una reacción de hipersensibilidad idiopática con hepatitis aguda. Sin embargo, el riesgo a largo plazo de enfermedad hepática y cirrosis fue menor del asociado con periodos comparables de metotrexate.⁷⁸

El etretinato es teratogénico, pero no mutagénico. Se han observado defectos fetales similares a los que ocurren con la isotretinoína, como meningoencefalocele, meningoencefalocele, sindactilia y otras alteraciones esqueléticas y craneofaciales.⁷⁹ Sin embargo, una diferencia importante entre la isotretinoína y el etretinato es la prolongada vida media de este último (cerca de 100 días).⁷⁵ El etretinato puede almacenarse en la grasa corporal durante periodos prolongados y se ha detectado en la sangre hasta tres años después de la suspensión del medicamento. Al parecer, su efecto teratogénico también es persistente; un recién nacido concebido un año después de la suspensión del etretinato en la madre presentó al nacimiento embriopatía severa caracterizada por malformaciones del sistema nervioso central, craneofaciales y cardíacas.⁸⁰ Por lo tanto, en las mujeres en edad reproductiva debe excluirse el embarazo antes de iniciar el tratamiento con etretinato; se requieren medidas anticonceptivas al menos un mes antes de iniciar el tratamiento, durante el periodo que dura el mismo y en forma indefinida después de la suspensión del medicamento.

La eficacia y los efectos colaterales del fármaco en investigación acitretina (Etretin, RO 10-1670), metabolito ácido libre del etretinato, son similares a los del etretinato, pero su vida media más corta, de dos a cuatro días, constituye una ventaja.⁸¹ Ni la acitretina ni sus metabolitos pueden detectarse en el plasma tres semanas después de suspender el medicamento y, por lo tanto, es probable que la acitretina sea preferible al etretinato para su uso en mujeres en edad reproductiva. Un estudio multicéntrico de 175 pacientes encontró que la administración de acitretina en dosis de 50 mg/día durante un periodo de ocho semanas produjo mejoría significativa en los síntomas de diferentes tipos de psoriasis.⁸²

Ciclosporina

La ciclosporina es un polipéptido derivado de un hongo que se usa en los receptores de trasplante de órganos para suprimir el rechazo de injertos. Se ha demostrado que este agente inmunosupresor tiene efectos antipsoriáticos por inhibir la activación y proliferación de las células T por medio de vías dependientes de IL-2.¹

En un estudio doble ciego cruzado se demostró que los pacientes con psoriasis que recibieron un régimen oral de ciclosporina a altas dosis (14 mg/kg/día) en un vehículo a base de aceite de oliva y glicérido oleico polioxietilado, mejoraron en comparación con los individuos que sólo recibieron el vehículo. En 17 de los 21 pacientes que recibieron ciclosporina, la mejoría se observó durante la primera semana de tratamiento, y existió mejoría moderada o notable, o eliminación total de las lesiones en 20 pacientes después de cuatro semanas. Después de la primera semana de tratamiento el infiltrado celular inflamatorio en la dermis mostró una considerable reducción de las células mononucleares, incluyendo células T activadas, y en los leucocitos polimorfonucleares, lo que indica una base inmunológica para la eficacia de la ciclosporina.⁸³

Los efectos adversos por lo general fueron pasajeros y no requirieron la suspensión del medicamento. En siete pacientes apareció hipertensión arterial. Reacciones colaterales menos frecuentes son cefalea, parestesias, hipoplasia gingival, dolor articular, hirsutismo, temblor y fatiga. Se ha publicado la aparición de linfoma y cáncer de piel en pacientes transplantados que recibieron tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y otros medicamentos, y se relaciona con el grado de inmunosupresión. El uso a largo plazo de dosis elevadas de ciclosporina se encuentra limitado por el riesgo de efectos colaterales graves como inmunosupresión, nefrotoxicidad e hipertensión.

En un esfuerzo por reducir al mínimo los efectos colaterales relacionados con las dosis elevadas, se ha ensayado la administración a corto plazo de dosis moderadas (3 a 5 mg/kg/día) de ciclosporina. Esta medida ha demostrado ser eficaz en pacientes con psoriasis en placas.^{84,85} La ciclosporina, en dosis de 6 mg/kg/día, ha causado mejoría de la artritis psoriásica severa en seis pacientes en el término de dos a cuatro semanas de tratamiento.⁸⁶

El empleo de ciclosporina a dosis bajas, administrada sola o en combinación con otras modalidades antipsoriáticas, justifica nuevas investigaciones. En un estudio doble ciego de 85 pacientes que

recibieron tratamiento con ciclosporina durante un periodo de 16 semanas, el medicamento fue eficaz contra la psoriasis tipo placa en forma dependiente de la dosis.⁸⁷ La psoriasis desapareció o mejoró de modo evidente en el 80 por ciento de estos pacientes, que recibieron dosis de 3, 5 o 7.5 mg/kg/día. La dosis de 5 mg/kg/día fue la que se suspendió menos por efectos adversos y se consideró el esquema más adecuado desde el punto de vista de seguridad y eficacia. Las dosis más altas aumentaron el riesgo de hipertensión, causaron deterioro de la función renal (manifestado por reducción en la velocidad de filtración glomerular y aumento en la concentración sérica de creatinina) y provocaron aumento en los niveles de ácido úrico, bilirrubina y colesterol. Se requieren más estudios con ciclosporina a largo plazo antes de poder recomendar una dosis de mantenimiento o su uso en combinación con otros agentes.

El neoral es un preconcentrado en microemulsión de ciclosporina que tiene propiedades autoemulsificantes. Esta nueva fórmula permite la absorción más rápida y constante de la ciclosporina en el tubo digestivo, lo que puede facilitar un inicio de acción más rápido, eficacia a dosis menores y una dosis respuesta más predecible.⁸⁸

Zidovudina

La zidovudina (también conocida como AZT), un análogo de timidina que inhibe la transcriptasa inversa del VIH, también tiene efecto sobre la proliferación de queratinocitos al inhibir la síntesis de ADN e interferir con la proliferación de estas células.²² Existen varios reportes de eficacia del AZT en psoriasis asociada a síndrome de inmunodeficiencia adquirida, incluso en los pacientes con psoriasis pustular refractaria a etretinato.²²

TRATAMIENTOS DIVERSOS EN INVESTIGACION

Debido a los efectos del aceite de pescado sobre el ácido araquidónico y sus metabolitos, como los leucotrienos, que están aumentados en la epidermis de pacientes con psoriasis, se ha investigado el suplemento en la dieta con aceite de pescado como posible tratamiento de la psoriasis. Se considera que el aceite de pescado disminuye la producción de los leucotrienos quimiotácticos B₄ y B₅, mediadores potentes de la inflamación, al impedir la liberación de ácido araquidónico.⁸⁹ Los suplementos dietéticos con aceite de pescado como único tratamiento para la psoriasis no mostraron beneficio significativo al comparar con la ingesta de aceite de maíz en un estudio multicéntrico doble ciego que incluyó a 145 pacientes con psoriasis estable. Los pacientes fueron evaluados por medio del Índice de Areas y Severidad de la Psoriasis al comienzo del estudio y después cada mes. Ninguno de los dos grupos de pacientes mejoró en forma significativa.⁹⁰

La sulfasalazina, otro agente que afecta el metabolismo del ácido araquidónico, actúa al inhibir la 5-lipoxigenasa, enzima que modula la producción de leucotrienos. Un estudio no controlado encontró que este medicamento causó mejoría de la psoriasis en placas en 19 de 24 pacientes tratados con 3 g diarios durante ocho semanas.⁹¹

La capsaicina, un neuropéptido que depleta la sustancia P de las terminales nerviosas cutáneas, ha sido eficaz en el tratamiento de la psoriasis asociada con prurito.¹²

Se han usado antibióticos para tratar la psoriasis con base en que este trastorno inflamatorio puede ser desencadenado por una levadura, una infección por gram negativos o estreptococos a través de la activación de la vía alterna del complemento. La combinación de penicilina y rifampicina o de eritromicina y rifampicina ha sido eficaz para la psoriasis asociada a estreptococos.⁹²

Un nuevo retinoide tópico, el tazaroteno (AGN 190168) ha producido mejoría clínica e histológica de la psoriasis en dos semanas, incluyendo menor inflamación y normalización de la diferenciación epidérmica.⁹³ Los estudios inmunohistoquímicos demostraron que la mejoría clínica fue paralela a la menor expresión del marcador de inflamación intercelular molécula de adhesión-1.

El liarozol, un análogo imidazol, inhibe la actividad de la hidrolasa del ácido retinoico epidérmico humano. Este agente tópico puede ser eficaz en la psoriasis al ampliar la respuesta de la piel humana a los retinoides.⁹⁴

Los agentes inmunomoduladores para la psoriasis, además de la ciclosporina, que son motivo de investigación actual incluyen al FK506 (tacrolimus), anticuerpos monoclonales CD4 y toxina de fusión IL-2. Con la toxina diftérica de fusión IL-2 (DAB389 IL-2) pueden atacarse células con receptores de IL-2 de alta afinidad. Un estudio ha demostrado que su administración sistémica en dosis bajas produjo mejoría importante de la psoriasis en cuatro de 10 pacientes y mejoría moderada en cuatro más.⁹⁵

PRONOSTICO

La exacerbación severa de la psoriasis pone a prueba el talento del médico más capaz. La terapéutica sistémica no deberá iniciarse hasta que sus ventajas e inconvenientes sean analizadas cuidadosamente. Debe recordarse que esta caprichosa enfermedad puede resolverse espontáneamente con tratamiento conservador. Puede aparecer remisión o mejoría considerable en el plazo de un mes o menos. El reconocimiento de factores que pudieran agravar la psoriasis es importante para limitar la progresión y prevenir agudizaciones de la enfermedad.⁹⁶

Reconocimientos

Figura 14 Marcia Kammerer.

Tabla 1 Adaptada de 'The Use of Topical Steroids in Psoriasis,' por R.C. Cornell y R.B. Stoughton, en *Symposium on Psoriasis*. G.D. Weinstein y J.J. Voorhees, Eds. *Dermatologic Clinics* 2(3):399, 1984. W.B. Saunders Company, Philadelphia. Utilizado con autorización.

Bibliografia

1. Christophers E, Sterry w: Psoriasis. Dermatology in General Medicine. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al, Eds. McGraw-Hill, New York, 1993, p 489
2. Baker BS, Fry L: The immunology of psoriasis. Br J Dermatol 126:1, 1992
3. Krueger GG, Duvic M: Epidemiology of psoriasis: clinical issues. J Invest Dermatol 102:14S, 1994
4. Farber EM, Nall ML: The natural history of psoriasis in 5,600 patients, Dermatologica 148:1, 1974
5. Karasek MA: New developments in our understanding of the biology of psoriasis. Cutis 46:307, 1990
6. Voorhees JJ: Cyclic adenosine monophosphate regulation of normal and psoriatic epidermis. Arch Dermatol 118:869, 1982
7. Van de Kerkhof PCM: Common pathways for epidermal growth and inflammation and their relevance in the pathogenesis of psoriasis. Int J Dermatol 30:755, 1991
8. Lizuka H, Takahashi H: Psoriasis, involucrin, and protein kinase C. Int J Dermatol 32:333, 1993
9. Gillitzer R, Ritter U, Spandau U, et al: Differential expression of GRO- α and IL-8 mRNA in psoriasis: a model for neutrophil migration and accumulation in vivo. J Invest Dermatol 107:778, 1996
10. Chang EY, Hammerberg C, Fisher G, et al: T-cell activation is potentiated by cytokines released by lesional psoriatic, but not normal, epidermis, Arch Dermatol 128:1479, 1992

11. Hettmannsperger U, Detmar M, Owsianowski M, et al: Cytokine-stimulated human dermal microvascular endothelial cells produce interleukin 6-inhibition by hydrocortisone, dexamethasone, and calcitriol. *J Invest Dermatol* 99:531, 1992
12. Raychaudhuri SP, Farber EM: Are sensory nerves essential for the development of psoriatic lesions? *J Am Acad Dermatol* 28:488, 1993
13. Farber EM, Nall ML, Watson W: Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 109:207, 1974
14. Elder JT, Nair RP, Voorhees JJ: Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol* 102:24S, 1994
15. Christophers E, Henseler T: Psoriasis types I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Semin Dermatol* 11:261, 1992
16. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, et al: Gene for familial psoriasis mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 264:1141, 1994
17. Gaston L, Lassonde M, Bemier-Buzzanga J, et al: Psoriasis and stress: a prospective study, *J Am Acad Dermatol* 17:82, 1987
18. Telfer NR, Chalmers RJG, Whale K, et al: The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 128:39, 1992
19. Swerlick RA, Cunningham MW, Hall NK: Monoclonal antibodies cross-reactive with group A streptococci and normal and psoriatic human skin. *J Invest Dermatol* 87:367, 1986
20. McFadden J, Gill GS, Powles AV, et al: Components of streptococcal M surface antigen and human keratin are homologous, *J Invest Dermatol* 93:303, 1989
21. Obuch ML, Maurer TA, Becker B, et al: Psoriasis and human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 27:667, 1992

22. Montazeri A, Kanitakis J, Bazex J: Psoriasis and HIV infection. *Int J Dermatol* 35:475, 1996
23. Abel EA: Diagnosis of drug-induced psoriasis. *Semin Dermatol* 11:269, 1992
24. Krueger GG: Psoriasis: current concepts of its etiology and pathogenesis. *Yearbook of Dermatology*. Dobson RL, Thiers BH, Eds. Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago, 1982, p 13
25. Katayama H, Kawada A: Exacerbation of psoriasis induced by indomethacin, *J Dermatol (Tokyo)* 8:323, 1981
26. Winthrop GJ: Does meclofenamate help psoriasis and arthritis (letter)? *N Engl J Med* 307:1528, 1982
27. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, et al: Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 28:730, 1993
28. Ingram JT: Pustular psoriasis, *Arch Dermatol* 77:314, 1958
29. Catalano DM: Reiter's disease. *Clinical Dermatology*, Vol 1. Demis DJ, Ed, JB Lippincott Co, Philadelphia, 1989
30. Calvert Hr, Smith MA, Wells RS: Psoriasis and the nails. *Br J Dermatol* 75:415, 1963
31. Scarpa R, Oriente CB, Oriente P: The classification of psoriatic arthritis: what will happen in the future? *J Am Acad Dermatol* 35:78, 1997
32. Farber EM, Wolf PL, Nall ML: Relationship between psoriasis and arthritis. *Dermatology. Proceedings of the XIV International Congress of Dermatology*, Padua- Venice, 1972. Flarer F, Serri F, Cotton DWK, Eds. Elsevier Science Publishing Co, Inc, NewYork, 1974, p 493
33. Lebwohl M, Abel E, Zanolli M, et al: Topical therapy for psoriasis. *Int J Dermatol* 34:673, 1995

34. Pearlman DL, Youngberg B, Engelhard C: Weekly pulse dosing schedule of fluorouracil: a new topical treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 15:1247, 1986
35. Stoughton RB, Comell RC: Review of super-potent topical corticosteroids. *Semin Dermatol* 6:72, 1987
36. Katz HI, Hien NT, Prawer SE, et al: Superpotent topical steroid treatment of psoriasis vulgaris-clinical efficacy and adrenal function. *J Am Acad Dermatol* 16:804, 1987
37. Lowe NJ, Breeding J, Wortzman MS. The pharmacological variability of crude coal tar. *Br J Dermatol* 126:608, 1992
38. Fiore M. Practical aspects of anthralin therapy. *Cutis* 46:351, 1990
39. Abel EA, O'Connell BM, Farber EM: Psoriasis Day Care Center treatment at Stanford: part-time and full-time programs. *Int J Dermatol* 26:500, 1987
40. Schaefer H, Farber EM, Goldberg L, et al: Limited application period for dithranol in psoriasis: preliminary report on penetration and clinical efficacy. *Br J Dermatol* 102:571, 1980
41. Volden G, Bjornberg A, Tegner E, et al: Short-contact treatment at home with micanol. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 172:20, 1992
42. Langner A, Verjans H, Stapór V, et al: Topical calcitriol in the treatment of chronic plaque psoriasis. a double-blind study. *Br J Dermatol* 128:566, 1993
43. Bruce S, Epinette WW, Funicella T, et al: Comparative study of calcipotriene (MC 903) ointment and fluocinonide ointment in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 31:755, 1994

44. Berth-Jones J, Bourke JF, Iqbal SJ, et al: Urine calcium excretion during treatment of psoriasis with topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 129:411, 1993
45. Poyner T, Hughes IW, Dass BK, et al: Long-term treatment of chronic plaque psoriasis with calcipotriol. *J Dermatol Treat* 4:173, 1993
46. Cullen SI: Long-term effectiveness and safety of topical calcipotriene for psoriasis. *South Med J* 89:1053, 1996
47. Abels DJ, Rose T, Bearman JE: Treatment of psoriasis at a Dead Sea dermatology clinic. *Int J Dermatol* 33:134, 1995
48. Petrozzi JW, Barton JO, Kaidbey KH, et al: Updating the Goeckerman regimen for psoriasis. *Br J Dermatol* 98:437, 1978
49. Lowe NJ, Wortzman MS, Breeding J, et al: Coal tar phototherapy for psoriasis reevaluated: erythemogenic versus suberythemogenic ultraviolet with a tar extract in oil and crude coaltar. *J Am Acad Dermatol* 8:781, 1983
50. Stern RS, Gange RW, Parrish JA, et al: Contribution of topical tar oil to ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 14:742, 1986
51. Lowe NJ, Stern RS. Contribution of topical tar oil to ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad dermatol* 15:1053, 1986
52. Stern RS, Annstrong RB, Anderson TF, et al: Effect of continued ultraviolet B phototherapy on the duration of remission of psoriasis: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 15:546, 1986
53. Abel EA: Administration of PUVA therapy: protocols, indications, and cautions. *Photochemotherapy in Dermatology*. Abel EA, Ed. Igaku-Shoin Medical Publishers, New York, 1992, p 75
54. Stern RS, Laird N: The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 73:2759, 1994

55. Abel EA: Acute and chronic side effects of PUVA therapy: clinical and histologic changes. Photochemotherapy in Dermatology. Abel EA, Ed. Igaku-Shoin Medical Publishers, New York, 1992, p 207
56. Stern RS, Thibodeau LA, Kleinennan RA, et al: Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. N Engl J Med 300:809, 1979
57. Stern RS, Laird N, Melski J, et al: Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. N Engl Med 310:1156, 1984
58. Stern RS, members of the Photochemotherapy Follow-up study: Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. N Engl J Med 322:1093, 1990
59. Morison WL. Photoimmunology, J Invest Dermatol 77:71, 1981
60. Lermans, Borkman RF: A method for detecting 8-methoxypsoralen in the ocular lens. Science 197:1287, 1977
61. Lerman S, Ocular phototoxicity and psoralen plus ultraviolet radiation (320-400 nm) therapy: an experimental and clinical evaluation, J Natl Cancer Inst 69:287, 1982
62. Abel EA, Goldberg LH, Farber EM: Treatment of palmoplantar psoriasis with topical methoxsalen plus long-wave ultraviolet light. Arch Dermatol 116:1257, 1980
63. Lowe NJ, Weingarten D, Bourget T, et al: PUVA therapy for psoriasis: comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen, J Am Acad Dermatol 14:754, 1986
64. Jeffes EWB III, McCullough JL, Pittelkow MR, et al: Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate, J Invest Dermatol 104:183, 1995

65. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI, et al: Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. J Am Acad dermatol 19:145, 1988
66. Shupack JL, Webster GF: Pancytopenia following low-dose oral methotrexate therapy for psoriasis. JAMA 259:3594, 1988
67. Abel EA, Farber EM: Methotrexate therapy for psoriasis (letter), JAMA 260:3005, 1988
68. Newman M, Auerbach R, Feiner H, et al: The role of liver biopsies in psoriatic patients receiving long-term methotrexate treatment: improvement in liver abnormalities after cessation of treatment, Arch Dermatol 125:1218, 1989
69. Gilbert SC, Klintmalm G, Menter A, et al: Methotrexate-induced cirrhosis requiring liver transplantation in three patients with psoriasis: a word of caution in light of the expanding use of this "steroid-sparing" agent, Arch Intern Med 150:889, 1990
70. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, et al: Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B Virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. Ann Intern Med 112:381, 1990
71. Wolverton SE: Systemic drug therapy for psoriasis: the most critical issues, Arch Dermatol 127:565, 1991
72. Wolska H, Jablonska S, Bounameaux Y: Etretinate in severe psoriasis: results of double-blind study and maintenance therapy in pustular psoriasis, J Am Acad Dermatol 9:883, 1983
73. Kaplan RP, Russell DH, Lowe NJ, et al: Etretinate therapy for psoriasis: clinical responses, remission times, epidermal DNA and polyamine responses, J Am Acad Dermatol 8:95, 1983
74. Ehmann CW, Voorhees JJ: International studies of the efficacy of etretinate in the treatment of psoriasis, J Am Acad Dermatol 6:692, 1982
75. Cunningham WJ, Ehmann CW: Clinical aspects of the retinoids, Semin Dermatol 2:145, 1983

Figuras



Figura 1 Lesión primaria de la psoriasis La lesión primaria de la psoriasis es una pápula eritematosa cubierta por escamas micáceas. El codo es un sitio de afección frecuente.



Figura 2 Respuesta de Köbner En la respuesta de Köbner, la psoriasis aparece en zonas de traumatismo.

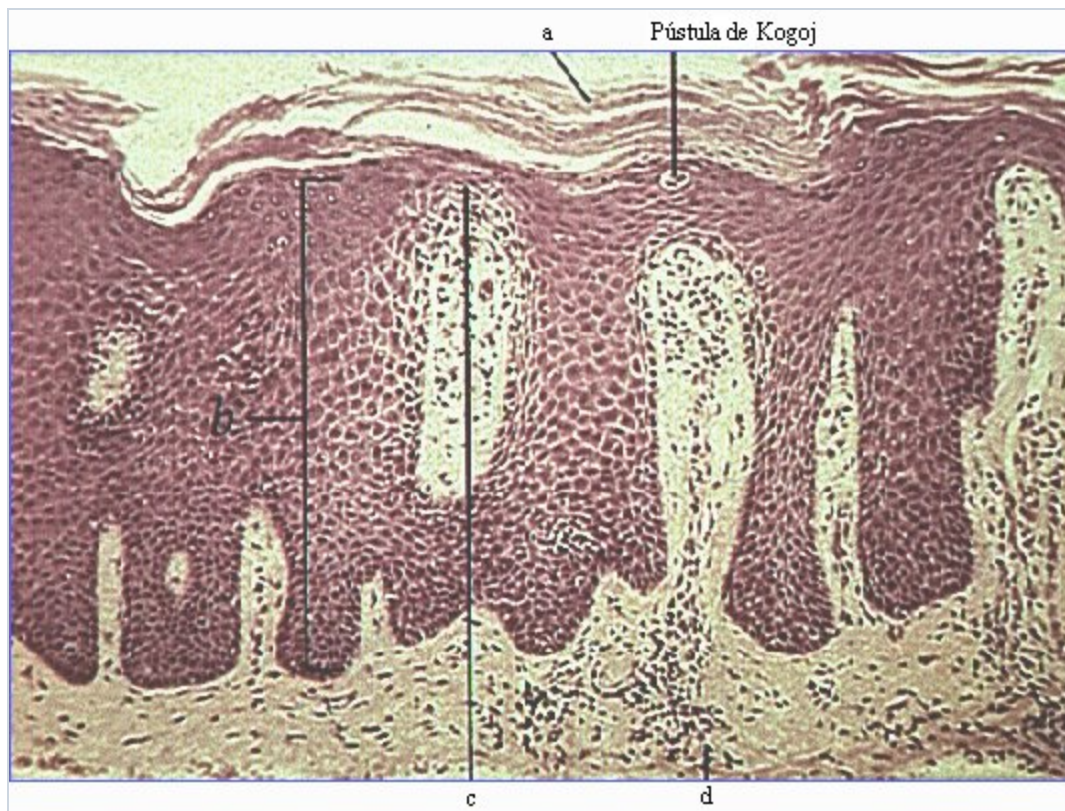


Figura 3 Histopatología en la psoriasis Los cambios histopatológicos en la psoriasis incluyen (a) engrosamiento del estrato córneo con retención de los núcleos (hiperqueratosis y paraqueratosis), (b) hiperplasia de la epidermis con elongación de las prolongaciones papilares hasta una profundidad uniforme, (c) adelgazamiento de la epidermis sobre las papilas dérmicas, y (d) infiltrado de células mononucleares en la porción superior de la dermis. En la porción superior de la epidermis esta presente una pústula de Kogoj, que contiene neutrófilos polimorfonucleares.



Figura 4 Psoriasis en borde del cuero cabelludo En este paciente la psoriasis se presenta a lo largo de la línea de implantación del cabello, un sitio frecuente de afección.

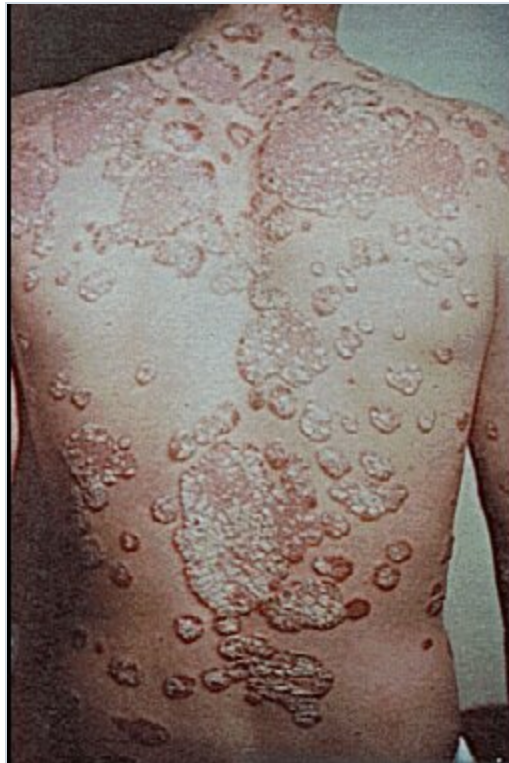


Figura 5 Placas de psoriasis Las lesiones psoriásicas discretas con frecuencia evolucionan hasta formar grandes placas confluentes como las que se observan en la espalda de este paciente.



Figura 6 Eritrodermia exfoliativa psoriásica La psoriasis puede manifestarse como o evolucionar a la eritrodermia exfoliativa psoriásica, como la que se observa en este enfermo.



Figura 7 Psoriasis seborreica Psoriasis seborreica que afecta las axilas.



Figura 8 Psoriasis aguda en gotas La psoriasis aguda en gotas, como la observada en la espalda de este paciente, es una enfermedad que afecta principalmente a personas jóvenes.



Figura 9 Psoriasis pustulosa Se observan lesiones de psoriasis pustulosa en las palmas de las manos.



Figura 10 Psoriasis pustulosa tipo Von Zumbusch La psoriasis pustulosa del tipo Von Zumbusch es una forma generalizada de la enfermedad.

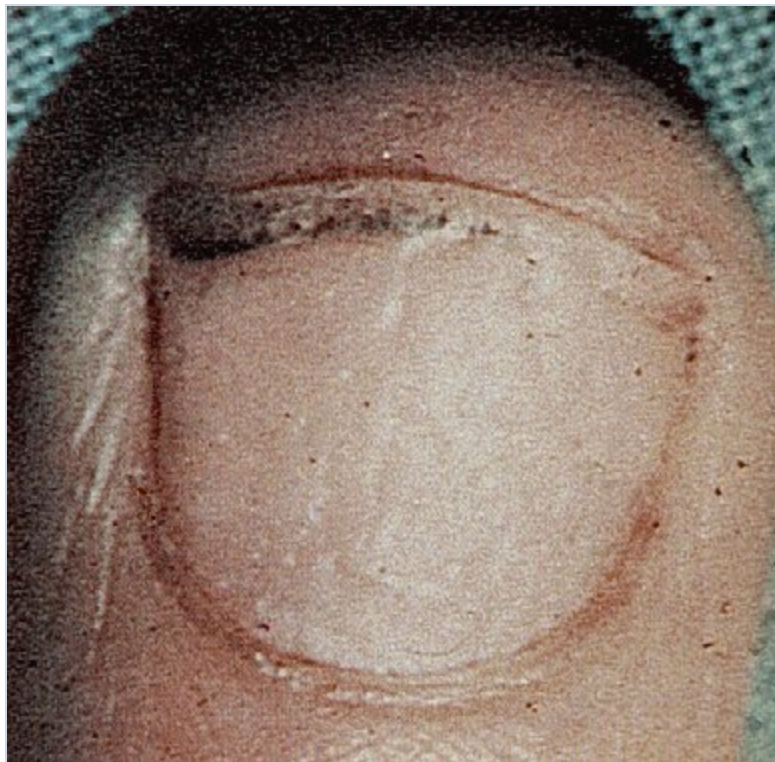


Figura 11 Punteado ungueal en psoriasis El punteado con aspecto de lesión por picahielo sobre las uñas es característico de la psoriasis.



Figura 12 Cambios ungueales en psoriasis La onicolisis, los cambios de coloración amarillentos, la hiperqueratosis subungueal y la aparición de surcos longitudinales en las uñas son también hallazgos característicos de la psoriasis.



Figura 13 Artropatía psoriásica La psoriasis y la artritis, como se observa en este paciente, se asocian con frecuencia.

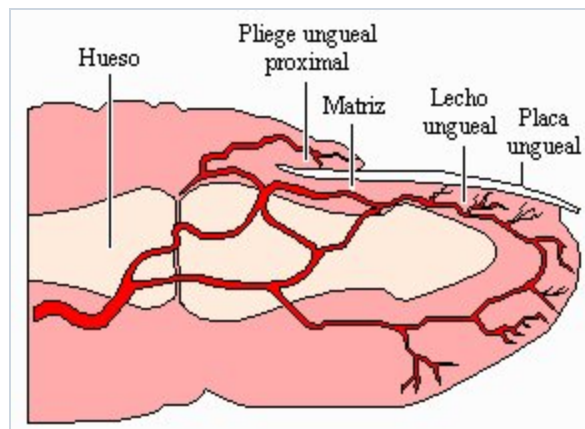


Figura 14 Irrigación sanguínea de la matriz ungueal La matriz ungueal y la articulación interfalángica distal comparten el mismo riesgo sanguíneo.