

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN - Managua.

Facultad de Ciencias Médicas.



Informe final para optar al Título de especialista en Dermatología.

Respuesta al Tratamiento con Metotrexato Combinado con Fototerapia UVB de Banda Estrecha Comparado con Metotrexato en el Tratamiento de Psoriasis en Pacientes del Centro Nacional Dermatológico “Dr. José Francisco Gómez Urcuyo”. Mayo, 2014- Mayo, 2015.

Autora: Dra. Daysi Daniela Baltodano Bonilla.

Tutora: Dra. Norma Leslie Zamora Rivas.

Dermatóloga.

Asesor Metodológico: Msc. Leonardo D. González Estrada.

Managua, 15 de Febrero, 2015.

Opinión del Tutor

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, de origen autoinmune y en sus diferentes formas de presentación, constituye una de las enfermedades más frecuentes dentro de la dermatología, afectando al 1-3% de la población general. Su manejo resulta complicado, ya que son muchas y muy variadas las opciones terapéuticas de que dispone el especialista, aunque no existe ningún tratamiento que pueda solucionar de forma definitiva la enfermedad.

La fototerapia ha sido uno de los tratamientos más utilizados en la psoriasis moderada-grave, ha demostrado su eficacia y aceptación por parte de los pacientes y constituye el tratamiento de elección de la psoriasis en placas extensas. Su efecto terapéutico se debe a su acción anti proliferativa e inmunosupresora, produciendo la remisión de la enfermedad hasta en un 90% de los casos.

El Metotrexato es un antipsoriásico sistémico con acción antimitótica e inmunosupresora que se ha mostrado eficaz en todas las formas de psoriasis, especialmente en los casos de psoriasis grave, extensa, pustulosa o artropáticas resistentes a los tratamientos convencionales.

La autora de esta investigación nos muestra la respuesta de los pacientes con formas extensas de Psoriasis al uso de Metotrexato y Fototerapia UVB de banda estrecha. Muchos de los tratamientos contra la psoriasis son complejos y necesitan una inversión económica elevada tal es el caso de los moduladores de la respuesta biológica, que en estos momentos quedan fuera de nuestro rango terapéutico.

Estimo que el presente estudio tiene un valor operacional que aportará elementos de valor a ser considerados en el momento de la realización de protocolos de tratamiento para el manejo de la Psoriasis en nuestra unidad de salud, si bien es cierto que la pautas terapéuticas empleadas son reconocidas en la literatura médica como alternativas probadas, el hecho de llevar a cabo una investigación con nuestros propios pacientes nos brinda un acercamiento muy útil a estas prácticas y la posibilidad de contribuir a la solución de los problemas de salud de nuestra población.

Como tutores y maestros de postgrado tenemos el compromiso de formar un profesional de la salud, que sea humanista, comprometido con la sociedad, capaz de desarrollar el espíritu y la conciencia crítica, con un pensamiento flexible que le permita ser creativo e innovador, preparado para explicar objetivamente los fenómenos naturales y sociales a fin de dar respuesta a las exigencias del contexto nacional.

El alivio del sufrimiento de una persona enferma es quizás la mayor recompensa a sus esfuerzos que puede tener un médico.

Dra. Norma Leslie Zamora Rivas.

Dermatóloga.

Dedicatoria

A DIOS, por mi vida y las experiencias que a diario me permite sobre llevar con fortaleza.

A mi familia, por ser la fuente impulsora para cumplir mis metas, A mis padres; por brindarme su apoyo incondicionalmente.

A mi hijo, Carlos Daniel quien con su ternura hizo más ligera la nostalgia por nuestra lejanía fortaleciendo mis deseos de superación Como mujer, madre y profesional.

A mis pacientes, los protagonistas de una meta más en mi vida.

Agradecimientos

A mi tutora, Dra. Norma Leslie Zamora Rivas quien me brindó en todo momento su ayuda, compartiendo sus conocimientos.

A mis docentes por la enseñanza brindada durante el periodo de la residencia; a ustedes por ser parte esencial en mi formación.

A mis compañeros de residencia con quienes compartí experiencias inolvidables.

A todos los trabajadores del Centro Nacional Dermatológico que colaboraron con esta obra desde su puesto de trabajo.

Resumen

La presente investigación tiene como objetivo comparar la respuesta al tratamiento con Metotrexato combinado con Fototerapia UVB- BE con Metotrexato en el tratamiento de Psoriasis en pacientes del Centro Nacional Dermatológico en el periodo Mayo 2014- Mayo 2015. El estudio incluyó a 26 pacientes con diagnóstico de Psoriasis de los cuales sólo 20 concluyeron el estudio. Comprenden las edades de 20-65 años y de ambos sexos. Se realizó la selección de pacientes considerando los criterios de inclusión y exclusión propuestos en el diseño metodológico de la investigación. Se formaron dos grupos: A y B. En el grupo A, se administró Metotrexato combinado con Fototerapia UVB-BE en tanto el grupo B fue tratado únicamente con Metotrexato. En ambos grupos se administró adicionalmente aporte de ácido fólico (5 mg al día cuatro veces por semana) esto para contrarrestar los efectos adversos de Metotrexato. La dosis inicial de fototerapia fue de 150 MJ con incrementos de 10-20% semanal según la tolerancia observada en los pacientes del grupo A.

La valoración previa al inicio de tratamiento incluyó Biometría Hemática Completa, Pruebas de función hepática y renal, detección del virus de Hepatitis B, C, HIV, Radiografía de tórax. El control fotográfico de los pacientes permitió la valoración de las características de las lesiones (infiltración, eritema y descamación en escalas de 0-4) calculando PASI (índice de área y severidad de la Psoriasis) inicial, evolutivo y final. A cada paciente se le calculó el índice PASI tomándose como referencia índice de PASI inicial, evolutivo y final siendo la media para el inicial de 61,00, 43,33 para el PASI evolutivo y, 19,56 para el PASI final.

El aclaramiento de las lesiones en el grupo A, ocurrió alrededor de las semanas 6 - 12 de tratamiento, en tanto que en el grupo B, alrededor de las semanas 8 -16. Datos que se correlacionan con lo planteado en la literatura corroborando el efecto beneficioso de la UVB- BE en el tratamiento de la Psoriasis más aún en combinación con Metotrexato con reportes de aclaramiento de las lesiones alrededor de la 4- 8 semanas después del inicio del tratamiento.

INDICE

Contenido

Opinión del Tutor	3
Dedicatoria.....	5
Agradecimientos.....	6
Resumen.....	7
Tema.....	11
I. Introducción.....	12
II. Antecedentes	14
III. Justificación.....	18
IV. Planteamiento del problema.....	20
V. Objetivo general.....	21
5.1 Objetivos específicos	21
VI. Marco Teórico.....	22
VII. Etiología.....	23
7.1 Factor Genético	23
7.1.1 Factor Inmunológico	25
7.2 Factores infecciosos	27
7.3 Factores psicológicos:	27
7.4 Factores físicos	27
7.5 Factores bioquímicos:	28
VIII. Epidemiología.....	29
IX. Clínica.....	31
9.1 Formas clínicas:	31
X. Tratamientos sistémicos en Psoriasis:.....	34
XI. Fototerapia.....	35
11.1 Tipos	36
11.1.1 Fototerapia simple	36
11.1.2 Fototerapia combinada	36

11.1.2.1	PUVA.....	36
11.1.2.2	REPUVA.....	37
11.1.2.3	PUVA asociado a Metotrexato	37
11.1.2.4	PUVA asociado a UVB	38
11.1.3.	UVB de banda estrecha	38
11.1.3.1.	Cuidados al paciente en el momento de aplicar fototerapia UVB- Banda estrecha 40	
XII.	Metotrexato.....	40
12.1	Mecanismo de acción.....	41
12.2	Eficacia de Metotrexato en la Psoriasis	42
12.3	Combinaciones	42
12.4	Contraindicaciones.....	43
12.4.1	Absolutas.....	43
12.4.2	Relativas	43
12.5	Aporte de ácido fólico en el tratamiento con Metotrexato	44
12.6	Efectos adversos.....	46
XIII.	Hipótesis	47
XIV.	Diseño Metodológico.....	48
14.1	Tipo de estudio.....	48
14.2	Muestra:	50
14.3	Recolección y obtención de datos:.....	50
14.4	Análisis y procesamiento de resultados:	51
14.5	Ética médica de la investigación:	52
XV.	Discusión de resultados	54
XVI.	Conclusiones.....	61
XVIII.	Recomendaciones.....	63
XIX.	Bibliografía.....	64
XX.	ANEXOS	68
20.1.	Anexos 1. Matriz de Operacionalización de Variables Independientes (MOVI).....	69
20.2.	Anexos 2. Índice PASI	74
20.3.	Anexos 3. Ficha de Recolección de Datos.....	76

20.4.	Anexo 4 - Gráficos.....	79
20.5.	Anexos 5. Control Fotográfico.....	84
20.6.	Anexo 6 – Consentimiento informado.....	94

Tema

Respuesta al tratamiento con Metotrexato combinado con Fototerapia UVB- Banda estrecha comparado con Metotrexato, en el tratamiento de Psoriasis en pacientes del Centro Nacional Dermatológico “Dr. José Francisco Gómez Urcuyo”. Mayo, 2014 - Mayo, 2015.

I. Introducción

La psoriasis es una enfermedad común de la piel, crónica, recurrente, genéticamente determinada que afecta el 2-3% de la población mundial. (13)

El tratamiento de la enfermedad puede ser frustrante para el paciente y para el dermatólogo. La severidad de la psoriasis se evalúa tradicionalmente por la determinación objetiva de la extensión de la superficie corporal involucrada. Actualmente, se pone énfasis en definir la severidad en base al deterioro de la calidad de vida resultado de la enfermedad (13).

La monoterapia con agentes sistémicos puede ser insuficientemente efectiva o producir varios efectos adversos. En esos casos, pueden utilizarse estrategias de tratamiento combinadas, rotacionales o secuenciales para mejores resultados. Desde 1988, la fototerapia ultravioleta de banda estrecha B (NBUBV) mostró eficacia en el tratamiento de la psoriasis y representa la fototerapia UVB más efectiva para psoriasis. Se ha utilizado en combinación con una variedad de terapias tópicas y sistémicas.

La literatura internacional reporta estudios en los que se ha combinado la fototerapia UVB de banda estrecha con Metotrexato y este a su vez en otros estudios comparativos lo han asociado a fármacos biológicos; en ambos casos se concluye efectos beneficiosos con una disminución del tiempo de la respuesta terapéutica en los pacientes con Psoriasis. (6).

La presente investigación es un ensayo clínico controlado, prospectivo y a simple ciego llevado a cabo en el Centro Nacional Dermatológico en la ciudad de Managua, cuyo objetivo es comparar la respuesta terapéutica de Metotrexato combinado con fototerapia UVB-BE con Metotrexato en el tratamiento de Psoriasis. La población de estudio son pacientes con diagnóstico de Psoriasis obteniéndose una muestra tras criterios de inclusión y exclusión. Se definen dos grupos: “A y “B en el grupo A se administra Metotrexato combinado con fototerapia UVB- BE mientras que en el grupo B se administra únicamente Metotrexato. Las variables analizadas: Edad, sexo, procedencia, ocupación, escolaridad, enfermedades crónicas asociadas,

características de las lesiones (infiltración, eritema, descamación) y respuesta al tratamiento. La información se recopiló a través de una ficha de recolección de datos haciéndose controles fotográficos y evaluación de PAS I (Índice de área y severidad de Psoriasis), dichos controles en tiempos de 2, 4, 6, 8, 10, y 12 meses.

Los resultados obtenidos demuestran la efectividad de la combinación de las terapias en el grupo A (Metotrexato combinado con fototerapia UVB-BE) observándose aclaramiento de las lesiones alrededor de las semanas 6-12 de tratamiento, en tanto que los pacientes tratados con Metotrexato (Grupo B) aclararon las lesiones en las semanas 8-16 semanas.

II. Antecedentes

En el año 1984, Boer realizó un estudio en 183 pacientes divididos en dos grupos que se trataron con PUVA o UVB. Se reportó que el primer grupo (PUVA) alcanzó mayor respuesta terapéutica (95%), cuyos pacientes presentaban un compromiso corporal mayor de 50%. Sin embargo, no se encontró diferencia en la respuesta cuando el compromiso corporal era menor de 50%. (3).

En 1997 Berker, en un estudio aleatorio de 100 pacientes, y Khawar, en un estudio de 44 pacientes, encontraron que la respuesta a PUVA y psoralenos- UVB de banda estrecha, con dos y tres sesiones semanales respectivamente, era similar. No se presentaron diferencias significativas en relación con el tiempo de aclaramiento, número de exposiciones, duración de la terapia y efectos adversos, pero sí hubo una disminución importante en la dosis acumulada de UVB. (3).

Dawe, en 1998; en un pequeño estudio aleatorio comparativo con 28 pacientes, suministró tratamiento con baños PUVA en el hemicuerpo izquierdo y UVB de banda estrecha en el hemicuerpo derecho, tres veces por semana, y encontró un aclaramiento de 75% en el lado tratado con UVB de banda estrecha en comparación con 54% del lado que recibió los baños PUVA. (7).

En 1998 Calzavara describe hallazgos similares en 12 pacientes, apoyando el uso de NB-UVB en el tratamiento de la psoriasis en placa. (7)

En 1999 Gordon, en un estudio clínico controlado de 100 pacientes con psoriasis tipo placa, que recibieron tratamiento con PUVA o UVB de banda estrecha en dos y tres sesiones a la semana respectivamente, observó que en 84% de los pacientes del grupo PUVA se aclararon las lesiones, con promedio de 16,7 sesiones, en relación con 63% de aclaramiento en el grupo de UVB, que tuvo un promedio de 25,3 sesiones. (11).

En 1999 Tanew, estudió 21 pacientes que recibieron baños PUVA y NB-UVB en cada hemicuerpo, y aunque los resultados en cuanto aclaramiento de las lesiones fueron muy similares (89% contra 84%), los autores postulan que ante la ausencia de sustancias fotosensibilizantes y el menor riesgo de cáncer, la NB-UVB debe ser considerada como la primera línea de tratamiento en psoriasis al compararse con PUVA. (11).

Markham, en el año 2003 en un estudio controlado, abierto y aleatorio, realizado con 45 pacientes, demostraron que la UVB, tres veces por semana, es tan eficaz como dos sesiones de PUVA; la única diferencia significativa entre ambos grupos fue que los pacientes de PUVA tuvieron menos sesiones. (11).

Tahir en el año 2004 evaluó la respuesta a PUVA y UVB en 40 pacientes, con tres sesiones a la semana, y demostró que 85% de los tratados con PUVA aclararon en un promedio de 17 sesiones, contra 60% de los pacientes con UVB, que aclararon en 25,5 sesiones. La limitante de este estudio es que no evaluó el tiempo libre de enfermedad. (32).

En el año 2004 Grudmann comparó la eficacia de NB-UVB contra baños PUVA contra NB-UVB más PUVA crema aplicado únicamente en las lesiones ubicadas en codos, rodillas y región sacra, en 30 pacientes divididos en tres grupos. Concluyó que esta última alternativa tiene una eficacia mayor comparada con cada terapia aislada, además, las dosis acumulativas son más bajas en la terapia combinada y constituyen una opción para aclarar más rápido los sitios del cuerpo que no responden adecuadamente a la monoterapia. (12).

Yones, por su parte, en el año 2006 realizó un estudio doble ciego, aleatorio, tomando 88 pacientes con psoriasis tipo placa que comprometía al menos 8% de la superficie corporal, a quienes dividieron en dos grupos; uno recibió PUVA y otro UVB más placebo, y asistieron al tratamiento dos veces por semana. Concluyó que la tasa de aclaramiento para PUVA fue de 85%, con 17 sesiones, y para UVB fue

de 65% con 28,8 sesiones. El grupo de PUVA tuvo mayor disminución del PASI y la duración de la remisión fue de ocho meses, en contraste con los cuatro meses del UVB. En cuanto a efectos secundarios, los pacientes con PUVA desarrollaron mayor eritema (49% contra 22%). (36)).

Zurita, en el 2007 realizó un estudio observacional en 24 pacientes con psoriasis tipo placa y gutatta, quienes recibieron PUVA versus metotrexato más UVB durante siete meses. Concluyeron que ambas terapias eran igualmente efectivas, pues no mostraron diferencia significativa en la tasa de aclaramiento y el número de sesiones. (37).

Un estudio comparativo publicado por la Academia Europea de Dermatología y Venereología en el 2009 acerca de la respuesta terapéutica de la combinación Metotrexato / UVB de banda estrecha versus fototerapia UVB de banda estrecha concluyo que en el primer grupo de pacientes (combinación de MTX/ UVB de banda estrecha) se obtuvo PASI 75 en las semanas 4-16 en relación al segundo grupo (fototerapia UVB) en el que se logró PASI 75 en las semanas 6-20.

El PASI 75, se consiguió en más del 50% de los pacientes en el grupo A a las 6 semanas de tratamiento comparado con 10 semanas de tratamiento en el grupo B.

Un estudio que se publicó en la Universidad Autónoma de Barcelona, España en Noviembre, 2012 sobre la respuesta terapéutica de Metotrexato combinado con fototerapia UVB de banda estrecha en el tratamiento de la Psoriasis mostró la alta superioridad de dicha combinación obteniéndose un PASI 75 en el 77% de los casos en la semana 12. (22).

El Departamento de Dermatología y Venereología de la Universidad de Bagdad en el año 2014 realizó un estudio comparativo de la eficacia de la fototerapia UVB de banda estrecha más Metotrexato frente al uso de fototerapia UVB BE sola y Metotrexato sólo en el tratamiento de Psoriasis tipo placa. El estudio se inició con 120 pacientes con Psoriasis diseminada en placas, pero solo 113 concluyeron el

estudio. Se dividieron en tres grupos al azar, grupo NM (38) que recibió fototerapia más MTX, el grupo N (38) que recibió UVB BE solamente y, grupo M (37) que recibió Metotrexato. El seguimiento se hizo por un año siendo el punto final de tratamiento el aclaramiento del 90 % del PASI. El número promedio de semanas para lograr aclaramiento de las lesiones fue entre 6 y 11,4 semanas para el primer grupo, 20,8 para el segundo grupo y, alrededor de la semana 12 y 14 para el tercer grupo.

El número medio de las sesiones de fototerapia fue de 17,86 para el grupo NM, 33,51 para el grupo N. La dosis media acumulada de UVB- BE necesaria para el aclaramiento fue de 12,13 equivalente a 4,02 J/cm² en el grupo NM en comparación con 34,48 que equivale a 13,13J/ Cm² en el grupo N, mientras que la dosis acumulativa de MTX fue de 116,04 (20,47 mg) en el grupo NM en comparación con 298,63 (60,26 mg) en el grupo M. Por tanto se concluyó que la combinación de UVB-BE más Metotrexato proporciona una mejoría rápida con menos dosis acumuladas de ambas terapias en comparación con cada una `por si sola en el tratamiento de la Psoriasis. (14).

En nuestro país no se encontraron reportes de estudios previos similares a la presente investigación; sin embargo la revisión de expedientes clínicos evidenció que ya se pone en práctica en el Centro Nacional Dermatológico dichas terapias tanto aisladas como conjuntas para el tratamiento de la Psoriasis en un número reducido de pacientes por los costos económicos que esto conlleva.

III. Justificación

La prevalencia de la Psoriasis en la población de origen caucásico es de 1 - 3%.

La raza amarilla tiene una prevalencia de 0.1% y la incidencia en la raza negra es baja. Los estudios sugieren que la prevalencia en América del sur es de 1%. No se encontraron reportes de prevalencia en Centroamérica y Nicaragua. (13) Como promedio, anualmente se atienden 250 pacientes con Psoriasis en el Centro Nacional Dermatológico. No se encuentra dentro de las diez primeras causas de consulta dermatológica.

Afecta a todos los grupos etareos y a ambos sexos por igual.

Desde el punto de vista genético la Psoriasis es una enfermedad poligénica y multifactorial. Por otra parte el impacto de la Psoriasis influye notablemente en la calidad de vida y esto se ve reflejado en el aumento de diferentes patologías psicoafectivas y sociales y en la adquisición de hábitos de consumo perjudiciales como el tabaco y el alcohol, favorecidos por la baja autoestima y el aislamiento al que se siente sometido el paciente. (6).

Si se tiene en consideración que los factores psicológicos son entes desencadenantes de la Psoriasis, se puede considerar a esta como una enfermedad minusvalidante en el contexto social del individuo; razones por las que en algunas ocasiones se entorpece el manejo terapéutico.

Está demostrado científicamente la efectividad en la respuesta al tratamiento con Metotrexato combinado con fototerapia UVB de banda estrecha, por ser esta la que menos efectos adversos tiene. Trabajos realizados a nivel mundial muestran un aclaramiento de la Psoriasis alrededor de la sexta semana de tratamiento.

El presente trabajo compara la respuesta terapéutica de la combinación de Metotrexato con Fototerapia con Metotrexato en el tratamiento de Psoriasis en pacientes del Centro Nacional Dermatológico (CND); teniendo como punto de partida la medición de PASI (Índice de área y severidad de Psoriasis) abordando aspectos clínicos y del estilo de vida de los pacientes para reducir el tiempo de aclaramiento de la enfermedad.

Consideramos de importancia este trabajo, puesto que a partir de él se tendrán en cuenta elementos prácticos y útiles para la elaboración futura de un protocolo de manejo de pacientes con Psoriasis en el CND; asimismo contribuiremos al aporte científico del centro y del sistema de salud. Es por tanto una herramienta útil de referencia en la elaboración de nuevos trabajos científicos en relación al tema.

IV. Planteamiento del problema

¿La combinación Metotrexato / fototerapia UVB de banda estrecha tiene mejor respuesta terapéutica que Metotrexato como monoterapia?

Metotrexato se considera un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento a largo plazo de Psoriasis en pacientes bien seleccionados; asimismo se ha demostrado que la combinación de Metotrexato con fototerapia UVB-BE aclara las lesiones en menor tiempo que usando ambas terapias de forma aislada; sin embargo esto supone un gasto económico para las unidades de salud donde no se dispone de Metotrexato, más aún se debe brindar a los pacientes opciones de tratamiento que ayuden a mejorar su calidad de vida y que dé solución a su problema de salud.

V. Objetivo general

Comparar la respuesta al tratamiento con Metotrexato combinado con Fototerapia UVB- banda estrecha con Metotrexato en el tratamiento de Psoriasis en pacientes del Centro Nacional Dermatológico “Dr. José Francisco Gómez Urcuyo en el periodo Mayo, 2014 - Mayo, 2015.

5.1 Objetivos específicos

- a. Describir las características socio- demográficas de los pacientes en estudio.
- b. Registrar la existencia de enfermedades crónicas no transmisibles en los pacientes del estudio.
- c. Determinar el grado de severidad de la Psoriasis utilizando el índice de severidad y área de Psoriasis (PASI) al inicio y al final del tratamiento.
- d. Valorar la respuesta (aclaramiento) al uso de Metotrexato combinado con fototerapia UVB de banda estrecha con Metotrexato en los pacientes estudiados.

VI. Marco Teórico

Se atribuye a Celso (25 a C.- 45 d C.) la primera descripción de la psoriasis en su obra “de remedica”. Al parecer fue Galeno (133-200 a. C), el primero en utilizar la palabra psoriasis, pero posiblemente lo que describió fue un cuadro de eccema seborreico. Se le ha dado términos como impétigo, lopoí, alphas, usagro y también de lepra. Hasta el siglo XVIII se la incluía como una especie de lepra y los psoriásicos sufrieron a menudo el mismo destino que los leprosos, incluso el ser quemados en la hoguera.

En la historia de la enfermedad se hace referencia a Robert Willan (1757-1812), siendo el primero que describió, de una manera correcta, el cuadro de Psoriasis, pero no acabó de separarlo totalmente del término de lepra. Este hecho se debe a Ferdinand Von Hebra (1816-1880) quien lo realizó en 1941.

La palabra Psoriasis deriva del griego PSOR, que etimológicamente significa prurito; IASIS, estado. (4).

La psoriasis se trata de un trastorno crónico asociado con una predisposición poli - génica y con factores desencadenantes, como infecciones bacterianas, traumatismos o fármacos. De base inmunológica, mediada por linfocitos T, que asocia inflamación dérmica y secundariamente hiperplasia epidérmica. Hay hiperplasia epidérmica y queratopoyesis acelerada. Hasta el presente se considera de causa desconocida. (26).

VII. Etiología

Existen ciertos factores que sugieren el origen de la psoriasis.

7.1 Factor Genético

Se sustenta en la tendencia de la enfermedad de transmitirse de forma hereditaria, hasta la quinta generación muchos estudios de incidencia familiar se han realizado, concordancia del 70% de los gemelos homocigotos y el 20% de los dicigotos, la asociación con los HLA de clase I, B13, B17, B37, Cw6 y de clase II DR, que respaldan la herencia de locis múltiple en esta enfermedad.

Como se ha encontrado un grupo HLA específico que supera el 70% de la prevalencia en la psoriasis, se plantea que existe una “heterogeneidad genética”. Tomfohrde y otros (1994) describieron un locus de “vulnerabilidad a la psoriasis” que se localiza en el extremo distal del cromosoma 17 q, al que se señala un alto grado de probabilidad de corresponder a un locus que tiene el gen para al menos algunos casos de la enfermedad.(24).

En relación con este factor genético como factor indispensable para que el individuo enferme de psoriasis, lo presentan como un modelo “oligogénico”, en el que además de existir una aberración intrínseca en la piel de las personas vulnerables hay un defecto en su sistema inmune, sin el cual tampoco se presentaría la enfermedad y tampoco en la descendencia.(29)

La herencia de la psoriasis es por multigenes, pues presenta genes distintos, locus y cromosomas diferentes, tipos de herencias por diversos poligenes, fenotipos variables, probablemente existan células de los pacientes con psoriasis que se encuentran codificadas genéticamente y así existirían linfocitos T, monocitos y macrófagos psoriásicos, etc. Los determinantes genéticos de la psoriasis han sido ampliamente estudiados a lo largo de muchos años. Censos de gemelos y HLA resaltan el papel fundamental que desempeñan los factores genéticos en la psoriasis; estudios realizados en las islas Faroe por Iselius y Williams indican que

la psoriasis es genéticamente heterogénea, con una transmisión hereditaria monogénica en unas familias y una herencia multifactorial en otras.

Las investigaciones realizadas de los antígenos del complejo de Histocompatibilidad (HLA) indican que los pacientes con psoriasis presentan HLA B13, B17, BW57, CW6. Mientras que otras investigaciones determinan también que el riesgo de padecer psoriasis aumenta de 6-15 veces en aquellas personas que presentan el HLA CW6, B13, B17. En una población taiwanesa se encontró asociada la psoriasis al DR B10701 y DR 1401 y se la relaciona en otras poblaciones estudiadas con A1, A2, B13, B17, B37, B39, BW57, CW6, CW7, CW11, y DR7.(35)

Otra característica importante dentro de los factores hereditarios de la psoriasis es la edad de inicio, se conoce que mientras más joven es el paciente, existe más riesgo de recidiva, agravamiento y con un porcentaje alto de historia familiar positiva para psoriasis sea del padre, madre o de algún familiar en línea directa; suponemos entonces que mientras más joven es el paciente psoriasico tiene mayor probabilidad, de que alguno de sus familiares tiene la enfermedad, lo que predecirá el futuro de los hijos de pacientes con esta patología.

Hellgren (1967) encontró en un estudio de 39,000 sujetos, el 6.4% de las familias de pacientes con psoriasis padecían la enfermedad y que en 117 gemelos mono cigotos, el 65 % son concordantes para la psoriasis.

En resumen, dentro de la modalidad de herencia en los estudios realizados se presenta predisposición a tener psoriasis por:

- a. La incidencia de psoriasis aumenta entre familiares de casos afectados.
- b. Una incidencia mayor de psoriasis en la descendencia de parejas en la que uno de los dos miembros o ambos padece la enfermedad.
- c. Índices elevados de concordancia para psoriasis entre gemelos mono cigotos, cuando uno de ellos tiene la enfermedad.
- d. El desequilibrio de ciertos antígenos de HLA con la expresión de la enfermedad.
- e. El apareamiento precoz de la patología, establece un antecedente familiar directo con posibilidad de presentar un curso más grave.

Cañarte y colaboradores (Fundación Ecuatoriana de Psoriasis, FEPSO, 2003) estudiaron una muestra de 685 pacientes para determinar antecedentes familiares de psoriasis, el rango de edad predominante se encontró entre 40-60 años representando el 15.47%; el 51.82 eran masculinos y el 17% tenía un antecedente familiar de tener la enfermedad, en 40 pacientes era el padre y en 17 la madre, el resto eran abuelos, tíos, primos. Además el 12.7% presento la enfermedad antes de los 30 años. (7,9 y11).

7.1.1 Factor Inmunológico

Se ha sugerido que la psoriasis es una enfermedad antígeno - dependiente. Cierta auto o cierto aloantígeno atraen las células presentadoras de antígenos: macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans CD1a, así comienza la cascada de fenómenos inmunológicos que dan lugar al cuadro clínico de esta enfermedad, estas células presentadoras de antígeno reconocen las sustancias extrañas al organismo porque expresan en su superficie el HLA de clase II. Luego se da inicio a la fagocitosis, se emiten pseudópodos hacia ambos lados del antígeno y se forma una cavidad con antígenos en su interior; estos pseudópodos engloban a los antígenos dentro de una vesícula fagocítica o fagosoma.

El factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF, del inglés granulocyte - monocyte colony stimulating factor), factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF, del inglés monocyte colony stimulating factor), factor estimulador de granulocitos (G-CSF del inglés granulocyte colony factor stimulating), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- alfa, del inglés tumor necrosis factor alpha), son los que atraen los monocitos y neutrófilos a la epidermis, contribuyendo así a la formación de las micro pústulas espongiformes de Kogoj y los microabscesos de Munro. Además libera las interleucinas (IL) IL-1, IL-6, IL-8.

La IL-1 también conocida como factor activador de linfocitos, activa los linfocitos T y B, aumenta la expresión de superficie de las proteínas HLA de clase II y receptores de superficie para el interferón gamma (IFN-gamma) en la APC. La IL-6 estimula la secreción de inmunoglobulinas y la proliferación de los queratinocitos. La IL-8 cuyas funciones: activar a los polimorfonucleares, quimiotaxis para los linfocitos T,

estimula en estos últimos la expresión de las moléculas de adhesión intercelular de tipo integrinas: molécula 1 asociada a la función linfocitaria (LFA-1) y antígeno muy tardío 4 (VLA-1), y de la proteína de membrana CD28 en la superficie celular. Por otra parte la APC expresa en su superficie la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula coestimulante B7.

La mayoría de los autores apoyados en numerosos estudios con anticuerpos monoclonales, plantean que el infiltrado inflamatorio en la piel está predominantemente constituido por linfocitos T auxiliares CD4 (cooperadores o auxiliares) y escasos CD8 (supresores o citotóxicos) no activados durante los estadios iniciales y en placas activas de la enfermedad, durante la resolución de la placa, predominan activados los linfocitos CD8. El índice CD4/CD8 es más alto en la piel que en la sangre durante la fase activa de la enfermedad, lo cual indica un reclutamiento selectivo de las células CD4 en la piel del paciente psoriasico.

Los queratinocitos desempeñan una función fundamental en la génesis de la psoriasis, ya sea iniciando o contribuyendo al mantenimiento de este proceso. Ellos se activan gracias a la acción de las citocinas liberadas por los linfocitos T en la piel. Otros autores plantean que en las placas de psoriasis activa existe predominio de los linfocitos T CD8 intraepidémicos, los cuales son activados por linfocitos T CD4 intradérmicos, a través de la IL-2 y la presentación del complejo antígeno-HLA I por queratinocitos y otras líneas celulares. Los CD8 expresan proteínas de gránulos citotóxicos GMP-17 sin embargo, esto para la mayoría de los autores ocurre en la fase regresiva de la enfermedad, donde los CD8 liberan toxinas que destruyen al antígeno y a la célula diana (muerte citotóxica).

Otros estudios realizados que apoyan el factor inmunológico son los que han encontrado alteraciones en la inmunidad humoral incluyendo aumento en los niveles de IgA, IgE, IgG, factores anti IgG, inmunocomplejos circulantes. Anticuerpos de tipo IgG, contra el estrato córneo se detectan en el suero humano normal, pero sin fijarse a la piel, sin embargo es capaz de unirse in vivo como in vitro con la escama psoriásica. Por tanto se deduce que los determinantes antigénicos del estrato

córneo normalmente están escondidos, hay activación del complemento originando factores quimio tácticos, responsables de la migración leucocitaria epidérmica.

Como muchas otras entidades inmunogenéticas, sólo una pequeña parte de los individuos “marcados” llegan a padecer la enfermedad, es necesario la presencia de otras condiciones para su desarrollo, “factores desencadenantes o de riesgo” (4).

7.2 Factores infecciosos

El factor desencadenante más conocido es el infeccioso. La asociación entre una infección por estreptococos beta hemolíticos del grupo A es significativa en individuos que presentan un primer brote de Psoriasis Gutatta. Otros gérmenes que pudiesen actuar como factores desencadenantes de un brote son: HIV, Staphylococcus aureus, candidiasis. (2).

7.3 Factores psicológicos:

El estrés emocional exacerba la enfermedad. Farber y otros plantean la hipótesis de que como consecuencia de traumatismos físicos o emocionales, se libera extra neuralmente en la piel, un neuropéptido sensitivo (sustancia P), esta sustancia actúa sobre los mastocitos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Al fijarse a los mastocitos induce a su degranulación, con la liberación de mediadores inflamatorios. Induce la expresión de la Selectina P y E, la proliferación de linfocitos T, la producción de IL-1, GM-CSF y síntesis de ADN por los queratinocitos.

7.4 Factores físicos

En los pacientes psoriásicos, en los sitios de trauma, se reproducen las lesiones específicas de la enfermedad (fenómeno isomórfico de Koebner). Las hipótesis que tratan de explicar este fenómeno plantean que al ocurrir el daño cutáneo se liberan dos citocinas: Factor de crecimiento de origen plaquetario (FDGF; del inglés platelet-derived growth factor) y TGF-alfa por los queratinocitos.

7.5 Factores bioquímicos:

Se ha demostrado la presencia de niveles elevados de ácido araquidónico y algunos de sus metabolitos por la vía de la lipooxigenasa: leucotrieno B4 (LT-B4), 12 hidroxieicosatetranoico (12 HETE) y por la vía de la ciclooxygenasa: prostaglandinas E2, F2-alfa, en las placas de psoriasis. Los eicosanoides y el leucotrieno B4 inducen la proliferación de los queratinocitos y ejercen fuertes quimiotaxis sobre los leucocitos polimorfonucleares.

El factor de activación plaquetaria (PAF), también se encuentra elevado, es un mediador orgánico lipídico, que se libera por las células cebadas, plaquetas activadas, y otros tipos de células activadas.

Otros factores de riesgo o desencadenantes de la exacerbación de la psoriasis son: ciertos hábitos tóxicos como el alcoholismo y el tabaquismo, factores endocrinos, metabólicos, climatológicos y determinados fármacos como los beta bloqueadores, carbonato de litio, antiinflamatorios no esteroideos, corticoides sistémicos. Se le relaciona con la infección por HIV sobre todo en psoriasis palmo – plantar y alteraciones psicológicas, desencadenada posiblemente por la gran insuficiencia cutánea que presenta el paciente con el síndrome de Reiter y con la Esclerosis múltiple.

En un estudio realizado en Italia en 117 pacientes con Esclerosis múltiple, 30 presentaban la patología, con antecedente familiar de Psoriasis. (16).

VIII. Epidemiología

Afecta al 1 - 3% de la población general, pero existen tasas de prevalencia que se aproximan al 0.1 - 6%, especialmente en los países escandinavos. Sin embargo se encuentran diferencias en la prevalencia en el mundo entero. La mayoría de los estudios refieren datos hospitalarios y no de población general (6).

Un inicio precoz de la enfermedad suele significar un peor pronóstico, un 10-15 % aparece antes de los 10 años. El pico de edad de comienzo es en la segunda década de la vida, el promedio de edad de presentación es a los 27 años, clasificada de esta manera por Christopher en tipos I y II (forma juvenil y del adulto), el tipo I juvenil, aparece más temprano, antes de los 40 años, la edad promedio de aparición es a los 20 años, tienen antecedentes familiares, tiende a ser generalizada, resistente a tratamiento y mucho más grave; y el tipo II del adulto, es de aparición tardía, después de los 40 años, alrededor de los 60 años como promedio, rara vez hay antecedentes familiares, la evolución clínica es benigna, está relacionada con el Cr-17q.

La distribución por sexo es igual, pero es más frecuente en mujeres en edad pediátrica. Afecta a todas las razas, pero es menos frecuente en la amarilla, negra y mongoloide, rara en los indios, sin embargo estas pueden ser fluctuantes y estar modificadas por factores socio- económico y cultural (6 y 13).

La psoriasis aumenta con la edad, pero mientras más temprano se presente será más crónica y más grave, asociado a esto el antecedente familiar de psoriasis y factores genéticos que hacen más vulnerables a los pacientes a presentar la enfermedad, agravada por ciertos factores desencadenantes como los trastornos afectivos; problemas familiares, personales y laborales. Un 30% siente repudio por tenerla complicando aún más el manejo de la misma.

Es más frecuente en europeos que en judíos orientales, es menos común en los japoneses que en los esquimales, sumamente rara en los indios americanos.

La aparición de la Psoriasis representa una amenaza de por vida, existen casos desde el nacimiento y otro de aparición a los 108 años de edad, sin embargo

muchos desarrollan lesiones de la enfermedad en la tercera década. Con una incidencia pico a los 22.5 años, con alta incidencia familiar y un segundo pico alrededor de los 55 años en un 11.8%, la edad media de instalación en niños es de 8.1 años. (6).

IX. Clínica

Clínicamente son placas más o menos redondeadas, eritematosas, descamativas e infiltradas en cualquier parte del cuerpo de preferencia en áreas de extensión y en cuero cabelludo. Además existe también una forma pustulosa generalizada (Von Zumbusch) y una forma localizada en palmas y plantas. La artropatía psoriásica es la única manifestación extra cutánea reconocida de la psoriasis del 10-15%.

9.1 Formas clínicas:

- a. Psoriasis vulgar: lesiones confluyen formando verdaderas placas, en forma generalizada.
- b. Psoriasis Gutatta: lesiones lenticulares o puntiformes localizadas en tronco.
- c. Psoriasis de pliegues o invertida: afecta pliegues, descamación mínima, eritema y figuración, a nivel submamario, inguinal, axilar.
- d. Psoriasis palmo-plantar: lesiones en palmas y plantas. De bordes netos y fisuradas.
- e. Psoriasis ungueal: depresiones puntiformes y leuconiquia distal en manchas de aceite, fragilidad de bordes libres, surcos transversos e hiperqueratosis subungueal distal, distrofias graves.
- f. Psoriasis de mucosa: rara, sin descamación, puede afectarse el glande. No afecta otras mucosas como laringe, córnea, conjuntiva, tímpano.
- g. Psoriasis pustulosa tipo Von Zumbusch: Se presenta en ambos sexos. Se asocia con artropatía en un 20 - 40%, de inicio brusco, respeta palmas y plantas. Se caracteriza por fiebre, malestar general, eritema, pústulas aisladas después de 2-3 días de descamación, brote de nuevas lesiones pustulosas, prurito severo, edema en ocasiones, artropatías, alteraciones ungueales y afectación de mucosa.
- h. Eritrodermia: se presenta en Psoriasis crónica, exfoliativa, generalizada incluyendo pelo, uñas, conserva el estado general.

La evaluación cuantificada de la extensión y la intensidad de la Psoriasis (PASI Psoriasis Área and Severety Index), es importante en el manejo del paciente con Psoriasis. Ocho de cada diez pacientes tienen un PASI menor de 10, lo cual implica una extensión e intensidad baja, estos pacientes se benefician con un simple tratamiento tópico (33).

El índice de intensidad y gravedad de la psoriasis fue definido en 1978 por Frediksson y Pettersson como un instrumento de medida de la intensidad de la enfermedad en un trabajo que valoraba el tratamiento de la psoriasis grave con Retinoides orales. Desde entonces se ha convertido, pese a sus limitaciones, en el estándar para la medida de la gravedad de la psoriasis, en especial desde que la Food and drug administration estableció el PASI 75 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría superior o igual al 75% del PASI basal) como parámetro de eficacia en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos biológicos.

El PASI valora el eritema, la induración, y la descamación de las lesiones por separado en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo los glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas. Para ello se usa una fórmula en la que se asigna un porcentaje de la superficie corporal total (también se puede expresar de forma decimal con respecto a la unidad) a la cabeza un 10%, a las extremidades superiores un 20%, al tronco un 30%, y a las extremidades inferiores un 40%. Además valora el eritema, la infiltración y la descamación de las lesiones en una escala de 0 - 4, en la que 1 es leve, 2, moderado, 3, marcado, 4, muy marcado o grave. La extensión de las lesiones en la zona determinada se valora de 0 - 6, siendo 0 la ausencia, 1 <10%, 2 de 10 - ≤ 30%, 3, ≥ 30 - ≤ 50%, 4, ≥ 50 - ≤ 70%, 5, ≥ 70 - < 90%, y 6, ≥ 90 - ≤ 100%.

La fórmula con la que se calcula el PASI viene dada por:

$$\text{PASI} = 0,1 \times S_c \times (E_c + I_c + D_c) + 0,2 \times S_s \times (E_s + I_s + D_s) + 0,3 \times S_t \times (E_t + I_t + D_t) + 0,4 \times S_i \times (E_i + I_i + D_i)$$

Donde S es la puntuación correspondiente a la extensión, E la correspondiente al eritema, I la correspondiente a la infiltración o grosor, y D la correspondiente a la descamación en cada zona, y los subíndice c, s, t, e i a las regiones cabeza/cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, incluyendo glúteos, respectivamente. (Ver Anexos).

Existen plantillas que ayudan a calcular esta fórmula, y pueden crearse con facilidad hojas de Excel o programas Java que permiten calcular con facilidad el valor del PASI introduciendo los datos relevantes en un cuadrado latino; también existen calculadoras *ad hoc* que pueden ser muy útiles.

El valor resultante es un número comprendido entre 0 y 72, a intervalos de 0,1 unidades. Llama la atención que los intervalos en los que se divide la superficie sean diferentes en los extremos de la escala, y que exista un valor para 0 (en realidad, si no hay afectación, tampoco hay eritema, descamación ni induración. Otra posible incongruencia es que se le da la misma importancia al eritema, la infiltración y la descamación, cuando el primer parámetro aporta más información sobre el componente inflamatorio (que indica la “actividad” y a menudo los síntomas del paciente) y el último es modificable de forma relativamente simple con el empleo de emolientes. (15).

El PASI tiene una serie de ventajas que lo han convertido en el “patrón oro” de los ensayos clínicos, como son la comparabilidad histórica de las determinaciones, la buena correlación con otras medidas, el haber sido validado en múltiples ocasiones, la buena correlación entre observadores, la escasa (2%) variabilidad entre observadores y el hecho de que sea relativamente fácil de realizar (pese a que no se emplee habitualmente en la práctica clínica).

El PASI constituye una forma de valoración adecuada en la mayoría de los casos para definir la gravedad de la psoriasis crónica en placas; en la mayoría de los ensayos clínicos efectuados recientemente con fármacos biológicos se define el PASI superior a 10 o 12 como criterio de inclusión definitorio de psoriasis moderada a grave, y mientras que para algunos autores la psoriasis moderada se define como

aquella con PASI comprendido entre 7 y 12 y la grave con PASI>12, para Finlay útil la “regla de los 10”, definiendo como psoriasis grave la de los pacientes con PASI>10.

Las principales críticas que ha recibido el PASI^I se originan, por una parte en que no ha sido validado adecuadamente como indicador de la gravedad percibida por el paciente, pero sobre todo en su escasa sensibilidad, con un efecto “suelo” marcado (en general los PASI son inferiores a 40, de modo que la escala es redundante, y el índice es poco sensible por debajo de 12). (26).

El PASI, con todas sus limitaciones susceptibles de mejora, representa un método estándar de evaluación que debería trascender el ámbito del ensayo clínico y emplearse de forma cotidiana en la práctica clínica. Con un correcto entrenamiento y disponiendo de calculadoras ad-hoc, el cálculo del PASI se simplifica enormemente y se hace perfectamente factible en el ámbito de la consulta dermatológica cotidiana.

Aunque en la valoración de la gravedad de la psoriasis intervienen otros factores como la topografía de las lesiones, la afectación de la calidad de vida o el grado de incapacitación laboral o psicológica que representa la psoriasis para el paciente, el PASI constituye un instrumento de medida útil, reproducible y fiable, y el entrenamiento en su evaluación debería formar parte de la formación de todos los especialistas en Dermatología.

X. Tratamientos sistémicos en Psoriasis:

Los tratamientos sistémicos deben reservarse para las formas de Psoriasis moderada - grave muy discapacitantes (difusa, pustulosa, eritrodérmica, artropática) que no respondan a ninguno de los tratamientos tópicos (20%) o bien para la psoriasis extensa con más del 20% de la superficie corporal afectada. El tratamiento sistémico suele ser prolongado y conlleva numerosos efectos adversos debiéndose valorar la relación riesgo / beneficio.

XI. Fototerapia

La Fototerapia científica se inicia con NIELS FINSER en 1903 quién ganó el Premio Nóbel de Medicina por la aplicación de la UV - terapia en el tratamiento del *lupus vulgar*. Esto marcó el inicio del desarrollo y la investigación de la Foto - medicina, es decir la aplicación de las radiaciones no ionizantes en medicina. Por esta razón N. FINSER puede ser considerado con justicia el padre de la Fototerapia. Posteriormente en 1925 GOEKERMAN usa el alquitrán de hulla asociado al UVB en el tratamiento de la Psoriasis. En 1957 se inicia la era del PUVA, la Foto quimioterapia que asocia los psoralenos con las radiaciones UVA y la fototerapia con UVB. Recientemente se ha encontrado una banda del espectro UVB denominada UVB de banda angosta que está mejorando las expectativas de la Fototerapia. Por último del desarrollo del láser con sus diversas modalidades, junto con la terapia fotodinámica son los últimos avances en esta materia.

Para efectuar la Fototerapia, es necesario conocer tres aspectos fundamentales:

1. El sujeto a tratar, considerando los distintos tipos de piel.
2. Las características de las radiaciones UV.
3. Los medicamentos que actúan como principios foto activadores.

En el primer caso es de vital importancia conocer el tipo de piel que tiene el paciente de acuerdo al grado de pigmentación cutánea (I a VI). En el segundo caso las radiaciones UV que se usan en fototerapia, se encuentran ubicadas en el espectro solar cuyas longitudes de onda están entre los 240 y los 400 nanómetros (2) y se subdividen en dos tipos de rayos Ultravioleta: UVA (onda larga) que abarca de los 315 a 400 nm; el UVB que abarca de 280 a 315 nm [2-3], dentro de esta banda existe la ubicada en 311 nm denominada UVB de banda angosta. Los medicamentos foto activadores por lo general son psoralenos, derivados de las furocumarinas.

11.1 Tipos

11.1.1 Fototerapia simple

Que utiliza las radiaciones solares (helioterapia) y la aplicación de las radiaciones UVA y UVB originados en distintas fuentes emisoras artificiales y cuya característica fundamental es usar solamente las radiaciones UV sin la aplicación local ni la administración oral de ningún tipo de medicamento.

La ventaja de la helioterapia es ser una fuente natural y sin costo alguno; su desventaja es que requiere variados tiempos de exposición, la irradiación se efectúa en un solo sentido obligando a constantes rotaciones y cambios.

11.1.2 Fototerapia combinada

Llamada también foto quimioterapia, es la asociación de rayos ultravioleta y medicamentos fotosensibilizantes administrados por vía oral o aplicada localmente. Comprende las siguientes modalidades:

11.1.2.1 PUVA

Consiste en la administración oral de un agente fotosensibilizante: Psoralenos (P) y la irradiación posterior con rayos ultravioleta de onda A (UVA). También el PUVA puede combinarse con UVB de banda angosta. (4) Los efectos biológicos de los psoralenos se pueden explicar por su foto actividad sobre el ácido desoxirribonucleico de las células epidérmicas, los queratinocitos y de las células dérmicas (fibroblastos y células endoteliales). Los cambios resultantes en la piel a un estímulo PUVA son cualitativamente los mismos que los consecutivos al eritema solar, por consiguiente incluyen: eritema, pigmentación, daños epidérmicos, alteración en la síntesis de las macromoléculas epidérmicas, infiltración dérmica y cambios en los vasos. La dosificación de los psoralenos comprende:

- ORAL: 8-Metoxipsolareno (el más utilizado) 0.6mg Kg/día ingeridos dos horas antes de la exposición a los rayos UV.

- TÓPICA: Metoxpsaleno y otros psoralenos. Dilución de 0.3 a 1% en aplicación local. (25)

La dosificación de los rayos ultravioleta varía de 1 a 5 J/cm²/día dependiendo del tipo de piel, del tipo de afección, grosor de la piel, extensión y antigüedad de las lesiones y si el paciente recibió tratamiento PUVA o UV anteriormente. El inicio del tratamiento se debe efectuar siempre con la Dosis Eritematosa Mínima (DEM) obtenida mediante la foto prueba.

Las contraindicaciones del PUVA son: embarazo, lactancia, niños menores de 12 años, enfermedades hepáticas y renales, dermatosis fotosensibles e historias de enfermedades malignas de la piel. (30 y 36)).

11.1.2.2 REPUVA

Es la Foto quimioterapia que combina los Retinoides y el PUVA , el retinoide se administra por vía oral y el más utilizado es el ester etílico del ácido halo-trans-retinoico (Etretinato) a la dosis de 0.6 mg/Kg/día y 10 minutos de exposición a las radiaciones UV dos veces por semana.

11.1.2.3 PUVA asociado a Metotrexato

Se utiliza en el tratamiento de la Psoriasis cuando los resultados con el PUVA y REPUVA son pobres o como un tratamiento de rotación. La dosis del Metotrexato varía entre 15 a 25 mg semanal, repartidas en dos a tres tomas, con intervalos mayores a 24 horas. Su mecanismo de acción sería inhibir la replicación celular por bloqueo del ADN celular y disminuyendo la formación de ácido fólico necesario para el metabolismo de la célula. Su principal indicación es la psoriasis resistente al PUVA o REPUVA.

11.1.2.4 PUVA asociado a UVB

Muy utilizado en el tratamiento de la Psoriasis con la finalidad de disminuir las altas dosis de UVA. (32).

11.1.3. UVB de banda estrecha

Parrish y Jaenicke demostraron que las longitudes de ondas de menos de 295 nm no ejercían ningún efecto antipsoriásico aunque se las utilizara a dosis eritematógenas, mientras que las longitudes de 300 - 313 nm inducían la máxima remisión de las lesiones cutáneas. Estas observaciones fundamentales representaron la base para desarrollar dispositivos de irradiación más selectivos para fototerapia UVB. Estas unidades tienen un espectro que, si bien corresponde a UVB de banda ancha, está potenciado en el rango de 300-320 nm en comparación con las lámparas fluorescentes convencionales. Como se anticipaba, estas fuentes lumínicas resultaron superiores a la fototerapia UVB para la eliminación de la Psoriasis.

Un avance importante fue el desarrollo de la lámpara fluorescente Phillips TL-01, que emite una banda UV angosta en 311-312 nm que se ajusta presuntamente al espectro terapéutico óptimo para la Psoriasis. Se acepta que la terapia UVB de 311nm es superior a la fototerapia UVB de banda ancha contra la Psoriasis. Los pacientes tratados con un espectro de 311 nm presentan desaparición más rápida de las lesiones cutáneas, menos episodios de eritema excesivo y un periodo de remisión más prolongado. Esta diferencia de eficacia se ha atribuido al hecho de que la radiación UVB de 311nm es más eficiente para reducir depleción de los infiltrados cutáneos de linfocitos T de la epidermis y la dermis de las placas psoriásicas que la UVB de banda ancha. Asimismo, estudios comparativos sobre fototerapia UVB de 311nm y PUVA sistémica demostraron que estas dos modalidades son igual de eficaces y que la UVB de 311nm es superior al tratamiento con baños y PUVA. Esto es de particular interés porque, en comparación con la

PUVA, la terapia UVB no requiere un foto sensibilizador sistémico, es más económica, se puede utilizar durante el embarazo y la infancia y no exige protección ocular pos tratamiento. Es menos carcinógena que la PUVA, aunque hasta ahora no hay estudios de seguimiento que determinen el verdadero riesgo de carcinogénesis de la terapia UVB de 311 nm.

Por estas razones, en la actualidad la terapia UVB de 311 nm representa la modalidad foto terapéutica de elección para el tratamiento de la Psoriasis.

La fototerapia UVB inhibe transitoriamente la proliferación celular por inducción de foto productos del DNA. Por ende, se consideró que la eficacia terapéutica de la fototerapia UVB en la Psoriasis se debe, sobre todo a sus efectos antiproliferativos .Se considera que su mecanismo de acción se basa en efectos inmunomoduladores. Las longitudes de onda dentro del espectro UVB tienen mayor energía que las longitudes de onda UVA, pero por su longitud de onda más corta, la penetración en la piel es más superficial. Así, la fototerapia UVB afecta, sobre todo, la función de los queratinocitos y las células de Langerhans de la epidermis, mientras que la radiación UVA afecta los fibroblastos dérmicos, las células dendríticas dérmicas, las células endoteliales, los linfocitos T de la dermis, los mastocitos y los granulocitos.

Se ha propuesto que la mayor eficacia terapéutica de la radiación UVB de 311nm respecto a la UVB de banda ancha se debe a la penetración cutánea más profunda y a la inducción más eficiente de la apoptosis de los linfocitos T de los infiltrados dérmicos. (23).

11.1.3.1. Cuidados al paciente en el momento de aplicar fototerapia UVB- Banda estrecha

- a. Debe examinarse cuidadosamente la piel para identificar lesiones pre-malignas y malignas.
- b. Usar lentes protectores para evitar lesiones oculares y blindajes protectores en áreas genitales.
- c. Evitar asociaciones medicamentosas fotosensibilizantes como clorotiazidas, furosemida, Sulfonilureas, tetraciclinas y derivados. (4)

De forma general se plantea que las contraindicaciones absolutas de la fototerapia incluyen: Xeroderma pigmentoso, Lupus eritematoso, dentro de las contraindicaciones relativas: antecedentes de cáncer cutáneo, fotodermatosis, inmunosupresión. (23)

XII. Metotrexato

El **metotrexato** (MTX) ($C_{20}H_{22}N_8O_5$) es un antimetabolito análogo del ácido fólico (ácido 4-amino-10-metilfólico), derivado por metilación de la ametopterina, su precursor. Es un inhibidor competitivo de la enzima dihidrofólico-reductasa que cataliza la reducción del ácido dihidrofólico (FH₂) en tetrahidrofólico (FH₄). De forma empírica, la aminopterina fue utilizada por primera vez en 1951 para el tratamiento de la psoriasis y la artritis reumatoide. En 1958 se hace referencia a su uso de forma específica en el tratamiento de la psoriasis. La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en 1972 por primera vez la indicación de MTX para el tratamiento de la psoriasis.

12.1 Mecanismo de acción

El MTX posee una triple acción; antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora.

El MTX interfiere la vía metabólica del ácido fólico, inhibiendo competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa y por ende su activación a ácido folínico. Esta inhibición impide la síntesis del ácido desoxitimidílico (dTMP), indispensable para la síntesis de ADN. Su acción se debe a la intensa fijación con la enzima, si bien esta fijación es reversible, de manera que se necesita gran cantidad de moléculas de fármaco en contacto con la enzima para que esta permanezca inhibida, pues de lo contrario, la unión se disocia y la enzima recupera su actividad. Precisamente, esta característica condiciona la pauta de utilización y administración del fármaco. Además, aunque con menor sensibilidad, el MTX es capaz de inhibir parcialmente la formación del anillo púrico del ácido inosínico, precursor de todos los nucleótidos de purinas, tanto del ADN como del ARN. Además, concentraciones altas de MTX pueden llegar incluso a inhibir directamente la síntesis de proteínas. (31).

Utilizado a dosis altas parece claro que su principal efecto es la acción antifolato; sin embargo, su mecanismo a dosis bajas no está aclarado, y se sugiere que pueda guardar más relación con la capacidad de formar poliglutamatos intracelulares (poliglutamación) y aumento de la formación de adenosina, que es un potente mediador antiinflamatorio endógeno.

Se ha propuesto que el principal mecanismo de acción del MTX (a dosis bajas) en la psoriasis y en otras enfermedades inflamatorias vendría determinado por la inducción de apoptosis en los linfocitos activados o por la inhibición de la activación y expresión de ciertas moléculas de adhesión por parte de los mismos.

12.2 Eficacia de Metotrexato en la Psoriasis

Su efecto terapéutico suele aparecer de forma lenta y progresiva a lo largo de las primeras 4 a 8 semanas subsiguientes al inicio de tratamiento. Según la dosis utilizada, se alcanzan en los pacientes tratados con MTX los siguientes porcentajes de mejoría a las 12 semanas: 25% PASI 75 y 11% PASI 90 con dosis bajas (en aumento de 7,5 a 15mg/semana); el 60% PASI 75 y 40% PASI 90 a dosis más altas (hasta 15 a 22,5mg/semana), y que la eficacia de MTX es inferior a la que se consigue con ciclosporina–adalimumab e infliximab, que son los fármacos comparativos en dichos estudios. Además, el subanálisis de los pacientes tratados con MTX en uno de ellos–indica que, si no se ha conseguido una respuesta adecuada a las 12 semanas con una dosis de 20mg /semana, no se consigue mejorarla aumentando la dosis a 25mg /semana (Saurat, comunicación oral EADV Berlín, 2009. (5 y 23).

12.3 Combinaciones

Cuando el objetivo terapéutico que se plantea es el de mantener la eficacia y reducir los riesgos de toxicidad asociada, el MTX en combinación con otras terapias o fármacos ha demostrado ser de gran utilidad. Asociado a ciclosporina permite reducir la dosis y la toxicidad de ambos medicamentos, con gran efectividad, si bien hay que tener en cuenta que aumenta el riesgo de inmunosupresión. También se ha demostrado seguro y eficaz combinado con UVB de banda estrecha aunque presenta un aumento de la foto toxicidad. También puede asociarse a Acitetrino a dosis bajas, pero sin olvidar que se produce un mayor riesgo de hepatotoxicidad.

Pero quizás donde mejor ha resultado la utilidad de este fármaco ha sido con la introducción de los tratamientos biológicos de la psoriasis, que han llevado a introducir conceptos en la estrategia terapéutica tales como solapamiento, cambio

terapéutico, recuperación de la pérdida de eficacia, bloqueo de anticuerpos anti-TNF, etc. Estas funciones estratégicas las cumplen eficazmente el MTX-y la ciclosporina. (5).

12.4 Contraindicaciones

Cuando se plantea la prescripción de MTX deben valorarse cuidadosamente las contraindicaciones y precauciones especiales de empleo de este medicamento. En caso de indicación necesaria, la existencia en el paciente de alguna contraindicación relativa deberá influir en la elección de la dosis (dosis de prueba, ajuste) y/o el esquema de seguimiento y seguridad.

12.4.1 Absolutas

1. Embarazo
2. Lactancia
3. Anemia, leucopenia, trombocitopenia importantes
4. Alcoholismo
5. Úlcera péptica aguda
6. Insuficiencia respiratoria importante
7. Inmunodeficiencia

12.4.2 Relativas

1. Insuficiencia renal
2. Alteración persistente de las enzimas hepáticas
3. Cirrosis
4. Hepatitis activa o recurrente
5. Consumo excesivo de alcohol
6. Interacción medicamentosa
7. Vacunación activa

8. Diabetes Mellitus
9. Hiperlipidemia
10. Hipoalbuminemia
11. Carencia o déficit de aporte de ácido fólico
12. Edad.

12.5 Aporte de ácido fólico en el tratamiento con Metotrexato

El aporte suplementario de ácido fólico tiene una acción ambivalente sobre la actividad del MTX: por una parte puede reducir su efecto terapéutico pero por otra parece demostrado que también reduce sus potenciales efectos adversos. El aporte suplementario de folatos tiende a reducir la toxicidad hematológica, mucocutánea y gastrointestinal (estando indicada en caso de que estén presentes) y reduce de forma significativa la hepatotoxicidad, aunque no previene ni reduce la toxicidad pulmonar. (23).

Sin embargo, no se acepta de forma universal la necesidad de un aporte suplementario, ni queda claro si es preferible emplear ácido fólico o folínico, ni las dosis y pauta necesarias, existiendo opiniones contrapuestas sobre su uso rutinario, y datos ambivalentes sobre una posible reducción de la eficacia terapéutica del MTX. En algunos pacientes, dependiendo de su perfil metabólico de MTX, la administración de ácido fólico sería preferible a la de ácido folínico, por cuanto aumentaría la eficacia del tratamiento. (23).

En nuestra opinión, sí es necesario un aporte complementario de ácido fólico en pacientes en tratamiento con MTX que concomitantemente padecen una situación de déficit o mayor consumo de folatos (infecciones o toma de ciertos antibióticos), o en los casos de uso de dosis altas (que no se utiliza en psoriasis). El uso rutinario del mismo debería contemplarse de forma individualizada, en función de que la previsión o compensación de potenciales efectos adversos. Debería valorarse si es más rentable realizar determinaciones sanguíneas periódicas de ácido fólico en pacientes que toman MTX o instaurar aporte suplementario de forma rutinaria.

Recordamos que una dieta equilibrada suele aportar cantidades diarias de ácido fólico suficientes. Un parámetro indirecto útil para valorar la indicación de determinar los niveles de ácido fólico puede ser la observación seriada en el tiempo del volumen corpuscular medio (VCM) en el hemograma (descartar macrocitos).

En cuanto a la dosis y pauta de ácido fólico tampoco existe unanimidad. Una opción es la de indicar la toma diaria de 5mg de ácido fólico (salvo en los días que se toma el MTX), y otra la de pautar ácido fólico 15mg a la semana, a las 24–48h de la toma de MTX. Una posición pragmática, con el fin de simplificar el régimen terapéutico, especialmente cuando el paciente presenta buena salud y no asocia patología o situación de mayor consumo de ácido fólico, puede ser la de indicar una única toma de 5mg 1–2 días, separada 24–48h de la administración de MTX, para no interferir con su efecto terapéutico) y realizar de forma opcional y esporádica, coincidiendo con una analítica de rutina de seguimiento, determinaciones de los niveles de ácido fólico en sangre para, según valores, modificar dosis y/o pauta.(30).

La evaluación pre tratamiento incluye la realización de:

- ❖ Biometría Hemática completa,
- ❖ Pruebas de función hepática:
Transaminasas: TGO (AST), TGP (ASL), Bilirrubina, Albúmina, Fosfatasa alcalina.
- ❖ Pruebas de función renal: Orina simple, Urea, Creatinina, Determinación de la depuración de creatinina,
- ❖ Detección de virus de hepatitis B y C, HIV,
- ❖ Rx tórax,
- ❖ Test de embarazo.

12.6 Efectos adversos

Los más frecuentes son los efectos gastrointestinales como estomatitis, náuseas, vómitos, diarreas; presentándose en el 25% de los pacientes. En cuanto a la toxicidad hepática se describe aumento de las enzimas en el 20% de los pacientes. En el 30% de los pacientes biopsiados con daño hepático, las enzimas están normales.

Un efecto adverso importante es la neumonitis que obliga a realizar una radiografía de tórax en todo paciente tratado con Metotrexato que presente fiebre, tos o disnea.
(1).

XIII. Hipótesis

La terapia combinada de Metotrexato con fototerapia UVB de banda estrecha disminuye el tiempo de aclaramiento de la Psoriasis en relación a la monoterapia con Metotrexato.

XIV. Diseño Metodológico

14.1 Tipo de estudio

La presente investigación Médica es de tipo Ensayo clínico controlado, prospectivo a simple ciego. De acuerdo al diseño metodológico el tipo de estudio es descriptivo, según el método de estudio es pseudoexperimental (Piura, 2006). De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es retro-prospectivo; por el período y secuencia del estudio es transversal, pues las observaciones se realizaron del mes de mayo de 2014 a mayo de 2015. Y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es analítico y predictivo (Canales, Alvarado y Pineda, 1996).

Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de Psoriasis que son atendidos en el Centro Nacional Dermatológico.

Ubicación de la aplicación de la investigación:

Centro Nacional Dermatológico “Dr. José Francisco Gómez Urcuyo” donde los pacientes realizan sus tratamientos correspondientes, en el periodo de Mayo 2014- Mayo 2015.

De la Selección de la Muestra; criterios de inclusión y exclusión:

La muestra de la investigación está definida por veintiséis pacientes, organizando a estos en dos grupos, “Grupo A y Grupo B” por conveniencia por cuanto deberán cada paciente, cumplir con ciertos criterios de inclusión y exclusión de la muestra.

Grupo A: Pacientes con diagnóstico de psoriasis que reciben tratamiento con Metotrexato asociado a Fototerapia UVB- Banda estrecha.

Grupo B: Pacientes con diagnóstico de psoriasis que reciben tratamiento con Metotrexato.

Criterios de inclusión y exclusión de la muestra.

Será incluido a la presente investigación, aquel paciente que:

Sea un paciente tratado por la patología de Psoriasis en placas de moderada – severa según índice de severidad y área de Psoriasis (PASI)

- a. Que el diagnóstico y tratamiento sea exclusivamente del Centro Nacional Dermatológico
- b. Pacientes de ambos sexos
- c. Edad: ≥ 20 años - ≤ 65 años
- d. Pacientes con diagnóstico de Eritrodermia Psoriática
- e. Pacientes con rebote esteroideo
- f. Pacientes con diagnóstico de Psoriasis pustulosa de Von Zumbusch
- g. Pacientes que no tengan contraindicaciones para el uso de Metotrexato (Embarazo, anemia, leucopenia, trombocitopenia importantes; alcoholismo, ulcera péptica aguda, insuficiencia respiratoria importante, inmunodeficiencia, insuficiencia renal y hepática, cirrosis, hepatitis activa o recurrente, alteración persistente de enzimas hepáticas)
- h. Pacientes que no tengan contraindicaciones para el uso de fototerapia (Xeroderma pigmentoso, Lupus eritematoso, antecedentes de cáncer cutáneo, fotodermatosis, inmunosupresión)
- i. Pacientes que aceptan participar en el estudio previo consentimiento informado
- j. Pacientes con la posibilidad de acudir a sus citas periódicamente y de cumplir con su tratamiento.

14.2 Muestra:

Se obtuvo de forma aleatoria, realizándose la captación en la sala de atención de emergencia y de la consulta externa del Centro Nacional Dermatológico de pacientes con diagnóstico de Psoriasis que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio.

14.3 Recolección y obtención de datos:

Una vez definido los pacientes se ingresan al estudio, realizándose historia clínica y examen físico completo, llevando registro fotográfico de los mismos; búsqueda de antecedentes de patologías crónicas asociadas y valoración de las características de las lesiones (infiltración, eritema y descamación) que permitió calcular índice de PASI inicial, evolutivo y final. Todos estos datos son registrados en una ficha de recolección de la información previamente establecida para cada paciente (ver anexo) previo a la iniciación del tratamiento los pacientes se sometieron a exámenes de laboratorio que incluyó: Biometría hemática completa, pruebas de función hepática; Transaminasas (ALT, ASL), Bilirrubina, Fosfatasa alcalina, Albumina. Pruebas de función renal; Examen general de orina, Urea, Creatinina, detección de virus de Hepatitis B y C, HIV, Rx de tórax y prueba de embarazo (si paciente femenina en edad fértil). En relación a la Biometría, pruebas de función hepática y renal inicialmente se repitieron a las 2 semanas hasta ajustar dosis de Metotrexato. Luego se hizo control a las 8-12 semanas.

Se aportó suplemento de ácido fólico a todos los pacientes a razón de 5 mg al día cuatro veces a la semana exceptuando los días que se administre Metotrexato. Cabe mencionar que en ambos grupos se usó emolientes y queratolíticos tópicos.

Se inició en ambos grupos con una dosis semanal de Metotrexato de 7.5 mg con modificación de la dosis (aumento o disminución) de la dosis de 2,5 mg alrededor

de las semanas 8- 10 según respuesta al tratamiento y; las sesiones con fototerapia UVB de banda estrecha se aplicaron tres veces por semana.

Fórmula para el tiempo necesario De Fototerapia:

- ❖ Tiempo: Dosis de UVB de banda estrecha deseada en MJ/cm².
- ❖ Irradiación: MW/cm² (medidor)
- ❖ Se multiplica MJ por la cifra del calibrador entre la cifra del calibrador entre 60 segundos.
- ❖ Iniciar dosis de fototerapia con 150 MJ.
- ❖ Aumentar la dosis a 50MJ cada vez, siempre que no existan reacciones adversas (semanalmente o tres veces por semana) En nuestro caso aumentaremos de 10-20% cada semana
- ❖ No hay límite de sesiones establecidas, pero tener cautela con más de 250- 300 sesiones.

Los controles fotográficos fueron realizados a: 2, 4, 6, 8, 10, y 12 meses.

14.4 Análisis y procesamiento de resultados:

De los datos generados por la Ficha de Recolección de datos, se realizó el análisis estadístico pertinente, según la naturaleza de cada una de las variables, realizándose pruebas estadísticas de análisis de varianzas para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas en las respuestas al tratamiento.

Los resultados se procesaron mediante el software SPSS en cuadros, tablas y gráficas.

Se realizaron análisis gráficos del tipo: pasteles, y barras de manera univariadas, que describen en forma clara la interrelación de las variables. Ver en anexos

Matriz de operacionalización de variables independientes (MOVI)

14.5 Ética médica de la investigación:

La presente investigación se realizó en el Centro Nacional Dermatológico “Dr. José Francisco Gómez Urcuyo ubicado en el barrio Monseñor Lezcano de la ciudad de Managua, Nicaragua. Los pacientes con diagnóstico de Psoriasis que participaron en dicho estudio son pacientes activos actualmente en la consulta externa del centro y, se captaron a través de la sala de emergencia y de la consulta externa. Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de Psoriasis en placas de moderada- severa, Eritrodermia Psoriática, Psoriasis pustulosa de Von Zumbusch, siendo divididos en dos grupos; grupo A tratados con Metotrexato combinado con fototerapia UVB- BE y, el grupo B tratados con Metotrexato únicamente.

Los tratamientos a utilizarse: Metotrexato que se administró a todos los pacientes con dosis inicial de 7,5 mg semanal con modificación de dosis a razón de 2,5 mg después de ocho a diez semanas de tratamiento (aumento o disminución) según respuesta terapéutica y efectos adversos asociados. Asimismo se administró a todos los pacientes Ácido fólico a razón de 5 mg al día cuatro veces por semana (un día después del uso de Metotrexato).

Se aplicó fototerapia UVB-BE únicamente a los pacientes del grupo A con dosis inicial de 150 MJ contemplándose un incremento de 10-20 % semanal según la tolerancia.

La valoración pre- tratamiento incluyó anamnesis y examen físico , realización de exámenes de laboratorio : Biometría Hemática Completa, pruebas de función hepática; transaminasas (ALT, ASL), Bilirrubina, Fosfatasa alcalina, Albumina, Pruebas de función renal, examen general de orina, Urea, Creatinina, detección de del virus de la Hepatitis B, C, HIV prueba de embarazo a pacientes femeninas en edad fértil (exámenes realizados en el laboratorio del Centro Nacional

Dermatológico), Radiografía de tórax (realizado en otra unidad de salud desde donde recibíamos reporte por escrito).

Una vez realizadas estas valoraciones se ingresó a los pacientes en dicho estudio debiendo cumplir criterios de inclusión (ya expuestos anteriormente); todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado (ver anexos) donde se hace referencia al tratamiento a usarse, posibles efectos adversos, recaídas o complicaciones. El estudio fue aprobado por la dirección del Centro Nacional Dermatológico permitiendo el uso de la sala de fototerapia, consultorios y laboratorio clínico; estableciéndose horarios oportunos para la adecuada atención de los pacientes.

La investigación fue guiada por una especialista en Dermatología quien realizó las valoraciones pertinentes y periódicas a los pacientes.

Cabe mencionar que la aplicación de fototerapia, control fotográfico, controles subsecuentes y manejo del expediente clínico fue realizada por la autora del trabajo.

XV. Discusión de resultados

El estudio contó con un total de 26 pacientes con diagnóstico de Psoriasis de los cuales solo 20 concluyeron dicho estudio. Los pacientes fueron divididos en dos grupos; el grupo A con una frecuencia de 11 (42, 3%) que reciben tratamiento con Metotrexato y fototerapia UVB de banda estrecha y, el grupo B con una frecuencia de 15 (57, 7%) tratados únicamente con Metotrexato. **Ver cuadro No. 1 Distribución por Grupo. Ver gráficas en anexos**

Cuadro No.1 Distribución por Grupo			
Grupo			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	A	11	42.3
	B	15	57.7
	Total	26	100.0

Ver Gráfico No. 1, Distribución por Grupo, en Anexos 1.

La distribución porcentual del sexo por cada grupo reveló que en el grupo A hubo un predominio del sexo masculino (7) 26,9% en relación al sexo femenino (4) 15,4% comportándose de manera similar en el grupo B que mostró que el 43,2% (11) corresponden al sexo masculino y, solo 15,4% (4) al sexo femenino. **Ver cuadro No. 2, Distribución porcentual Grupo Vrs Sexo. Ver gráficas en Anexos.**

Cuadro No.2 Distribución porcentual Grupo vs Sexo					
			Sexo		Total
			M	F	
Grupo	A	Recuento	7	4	11
		% del total	26.9%	15.4%	42.3%
	B	Recuento	11	4	15
		% del total	42.3%	15.4%	57.7%
Total		Recuento	18	8	26
		% del total	69.2%	30.8%	100.0%

Ver gráfico No. 2, Distribución Porcentual Grupo Vrs. Sexo. en Anexos 1.

La mayoría de los pacientes 21 (80.8%) proceden de un área geográfica urbana, en tanto que sólo 5 pacientes (19, 2%) proceden de zonas rurales. Este hecho facilitó apego al tratamiento y controles subsecuentes requeridos por los pacientes en cada grupo permitiendo evaluaciones precisas Como efectos adversos al fármaco, recaídas, análisis de laboratorio, ajustes de dosis y cumplimiento del control fotográfico. Al evaluar la escolaridad nos damos cuenta que el sexo masculino culminó la universidad en el 19.2% (5) en relación al sexo femenino 11, 5% (3); no obstante la mayoría de nuestros pacientes (10) 38, 5% tienen la primaria concluida.

Ver cuadro No. 3, Procedencia. Ver gráficas en Anexos.

Cuadro No.3			
Procedencia			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Rural	5	19.2
	Urbana	21	80.8
	Total	26	100.0

Ver gráfico No. 3, Procedencia, en Anexos 1.

Se realizó anamnesis indagando acerca de enfermedades crónicas asociadas, examen físico completo, evaluación pre tratamiento que incluyó: Biometría hemática completa, pruebas de función hepática (Transaminasas: TGO, TGP, Bilirrubina, Albumina, Fosfatasa alcalina), pruebas de función renal (orina simple, creatinina), detección del virus de hepatitis B, C, HIV, prueba de embarazo y Radiografía de tórax.

En 7 pacientes (29.6%) se encontró enfermedades crónicas asociadas; 3 pacientes (11,5%) con antecedentes de Hipertensión arterial presentando uno de ellos datos de artritis Psoriática; 3 pacientes (11,5%) con diagnóstico de Diabetes Mellitus compensados sin datos de daño a órganos diana y, 1 paciente (3,8%) con Artritis Reumatoidea quien ya usaba Metotrexato parenteral por dicha patología y fue incluida en el grupo A. El resto de los pacientes (19) 73,1% tienen como única afección Psoriasis; en tres casos Eritrodermia y veinte y tres casos Psoriasis en placas. **Ver cuadro No. 4, Distribución de Enfermedades Crónicas Asociadas y**

Cuadro No. 5, Distribución porcentual de Grupo vs Enfermedades Crónicas Asociadas. Ver gráficas en Anexos.

Cuadro No. 4			
Distribución de Enfermedades Crónicas Asociadas			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	HTA	3	11.5
	Diabetes M	3	11.5
	Artritis Reumatoidea	1	3.8
	No enfermedades crónicas	19	73.1
	Total	26	100.0

Ver gráfico No. 4, Distribución de Enfermedades Crónicas Asociadas, en Anexos 1.

Cuadro No. 5					
Distribución porcentual de Grupo vs Enfermedades Crónicas Asociadas					
			Enfermedades Crónicas Asociadas		Total
			No	Si	
Grupo	A	Recuento	7	4	11
		% del total	26.9%	15.4%	42.3%
	B	Recuento	12	3	15
		% del total	46.2%	11.5%	57.7%
Total		Recuento	19	7	26
		% del total	73.1%	26.9%	100.0%

Ver gráfico No. 5, Distribución porcentual de Grupo vs Enfermedades Crónicas Asociadas, en Anexos 1.

En ambos grupos se inició Metotrexato con dosis de 7, 5 mg semanal con aumentos de 2.5 mg entre la octava y décima semana de tratamiento según respuesta al fármaco y reacciones adversas en cada paciente asimismo se aporta suplemento de ácido fólico a razón de 5 mg al día cuatro veces a la semana (un día después del uso de Metotrexato).

Los pacientes del grupo A recibieron fototerapia UVB de banda estrecha los días lunes, miércoles y viernes con un número promedio de sesiones de 40 que corresponden a 13,3 semanas. La aplicación inicial de fototerapia fue con dosis de 150 MJ con incrementos de 10%- 20% semanal según la tolerancia de cada paciente.

A todos los pacientes se les realizó control fotográfico a los 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses en el que se valoraba la infiltración, eritema y descamación de las lesiones en una escala de 0-4; donde 0 corresponde a ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: marcada y; 4: muy marcada.

Al evaluar estas variables (infiltración, eritema y descamación) y compararlas entre ambos grupos se obtuvo una media de 2,98 para la infiltración, 3,58 para el eritema y, 3,54 para la descamación siendo el máximo 4 y el mínimo valor 0. **Ver cuadro No. 6, Características de las Lesiones.**

Cuadro No. 6				
Característica de las Lesiones				
Grupo		Lesiones Infiltración (0-4)	Eritema (0 - 4)	Descamación (0 -4)
A	Media	3.18	3.91	3.91
	Mínimo	0	3	3
	Máximo	4	4	4
B	Media	2.73	3.33	3.27
	Mínimo	0	2	2
	Máximo	4	4	4
Total	Media	2.92	3.58	3.54
	Mínimo	0	2	2
	Máximo	4	4	4

Ver gráfico No. 6, Característica de las Lesiones, en Anexos 1.

La evolución del PASI en ambos grupos se comportó de manera similar obteniéndose una media entre ambos grupos de 61,00 (PASI inicial), 43,33 (PASI evolutivo), 19,56 (PASI final) este comportamiento similar obedece a que se compara igual cantidad de pacientes (10 pacientes en cada grupo) por la

descontinuación de un paciente en el grupo A y; cinco en el grupo B, no obstante la tendencia al aclaramiento de las lesiones en un periodo de tiempo más corto se observó en los pacientes del grupo A quienes alrededor de las semanas 6 a la 12 mostraron disminución marcada del eritema, descamación e infiltración de las lesiones y por tanto reducción del PASI inicial; resultando PASI evolutivo y final de 25 y 0 respectivamente para el grupo A y, 35 y 5 para el grupo B datos que guardan relación con los hallazgos encontrados en otras investigaciones donde se concluye que la combinación de Metotrexato con fototerapia UVB –BE permite un aclaramiento de las lesiones alrededor de las semanas 4- 16. **Ver cuadro No. 7 Características de las Lesiones. Ver gráficas en Anexos.**

Cuadro No. 7				
Índice de PASI				
Grupo		Inicial	Evolutivo	Final
A	Media	60.30	44.50	19.70
	Mínimo	40	25	0
	Máximo	75	65	65
B	Media	61.88	41.88	19.38
	Mínimo	45	35	5
	Máximo	70	55	50
Total	Media	61.00	43.33	19.56
	Mínimo	40	25	0
	Máximo	75	65	65

Ver gráfico No. 7, Característica de las Lesiones, en Anexos 1.



Grupo A: OBG. 49 Años.

Este paciente se observa inicialmente eritrodérmico y los controles subsecuentes demuestran una mejoría significativa con disminución de la infiltración, eritema y descamación de las lesiones así como de la extensión de las zonas afectadas. A la sexta semana de tratamiento se observa la remisión de las lesiones logrando reducir más del 50% de su PASI inicial al concluir el estudio.



Grupo A. LGV 49 Años.

Esta paciente con diagnóstico de Psoriasis en placas y un PASI inicial de 65 presentó aclaramiento de las lesiones en la cuarta semana de tratamiento; Metotrexato combinado con fototerapia UVB-BE logrando un PASI 5 al finalizar la investigación.

En anexos se puede apreciar la evolución fotográfica de los pacientes divididos por grupo.

Los efectos adversos inherentes a Metotrexato corresponden a trastornos gastrointestinales en tres pacientes los que se corrigieron con el uso de protectores de la mucosa gástrica en tanto que fue necesario discontinuar el uso del mismo en un paciente que presentó elevación de las enzimas hepáticas que concluyó abandonando el estudio. Solo una paciente presentó foto sensibilidad a la radiación UVB- BE por lo que también discontinuó el estudio.

En cuanto a las recaídas se observó solamente en un paciente del grupo B que presentaba Psoriasis en placas mostrando incremento de la infiltración, eritema y descamación con compromiso más extenso alrededor del sexto mes de tratamiento. (ver fotografías en anexos).

XVI. Conclusiones

- 1) El estudio contó con pacientes en edades comprendidas entre 20 – 65 años, de ambos sexos; con predominio del sexo masculino 69,2% sobre el sexo femenino 30,8%. En su mayoría 80,8% de procedencia urbana. El 38,5% concluyó la primaria y, solo 19,2% la universidad.
- 2) Se encontró que siete pacientes 26,9% presentan enfermedades crónicas asociadas: Hipertensión Arterial 11,5%, Diabetes Mellitus 11-5%, Artritis Reumatoidea 3,8%, dichos pacientes bajo tratamiento por patologías crónicas y compensados.
- 3) A cada paciente se le calculó el índice PASI según la extensión de las lesiones, evaluando además la infiltración, eritema y descamación en una escala de 0-4. Se tomó como referencia índice de PASI inicial, evolutivo y final siendo la media para el inicial de 61,00, 43,33 para el PASI evolutivo y, 19,56 para el PASI final.
- 4) El aclaramiento de las lesiones en el grupo A se obtuvo alrededor de las semanas 6-12 de tratamiento en tanto que en el grupo B alrededor de las semanas 8-16. Datos que se correlacionan con lo planteado en la literatura corroborando el efecto beneficioso de la UVB- BE en el tratamiento de la Psoriasis.
- 5) Por ser Metotrexato un fármaco de primera línea en el tratamiento de la Psoriasis ambos grupos mostraron mejoría clínica notable.
- 6) El Metotrexato fue el primer fármaco de uso sistémico para la Psoriasis, con más de 50 años de uso sigue siendo eficaz, seguro, barato y cómodo de utilizar por lo que puede considerarse el estándar de la terapia sistémica sobre todo si se plantean terapias antipsoriásicas a largo plazo en pacientes bien seleccionados y controlados. Múltiples estudios demuestran su eficacia en combinación con otros fármacos sistémicos; como los biológicos especialmente Etarnecept. Asimismo combinado con fototerapia UVB de banda estrecha como coadyuvante en el tratamiento muestra resultados

similares en el aclaramiento de las lesiones en periodos entre cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento.

- 7) La mejoría clínica en ambos grupos, ha sido manifestada por la disminución del eritema, del prurito y la descamación así como la notable reducción de la extensión de las áreas inicialmente afectadas donde hoy se observan máculas residuales. De tal forma que la respuesta al tratamiento ha sido valorada con el parámetro de Respondedor, donde se ha observado más del 50% de mejoría del PASI respecto al inicial.

En el presente trabajo, se plantean estas opciones de tratamiento que hasta la fecha han tenido resultados satisfactorios máxime que nuestro centro asistencial cuenta con las lámparas de fototerapia y una sala óptima para la atención de dichos pacientes quienes manifiestan agradecimiento, mejor autoestima , apariencia personal y mejores condiciones físicas.

XVIII. Recomendaciones

- 1) Dar continuidad al uso de la terapia combinada Metotrexato y fototerapia UVB-BE para el tratamiento de Psoriasis con una mayor cobertura de pacientes en el Centro Nacional Dermatológico.
- 2) Se recomienda el uso de índice PASI en los expedientes clínicos de los pacientes con Psoriasis del Centro Nacional Dermatológico.
- 3) Asistencia psicológica a los pacientes con diagnóstico de Psoriasis para disminuir la incidencia de enfermedades psicoafectivas.
- 4) Mantenimiento y reparación de las lámparas de fototerapia.
- 5) Al sistema Nacional de salud (MINSA) la incorporación de Metotrexato en la lista de medicamentos del Centro Nacional Dermatológico para el tratamiento de Psoriasis (en pacientes con criterios de su uso).

XIX. Bibliografía.

- 1) Asawaronda P, Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque type Psoriasis. A randomized placebo controlled study, J. AM. Acad Dermatol. 2006; 54: 1013-8.
- 2) Baggot J.E, Manzar S.L. Methotrexate catabolism to 7-hydroxymethotrexate in rheumatoid arthritis alters drug's efficacy and retention and is reduced by folic and supplementation. Arthritis Rheum. 2009; 60: 2257-61.
- 3) Boer J. Hernans J, Schothurst AA, Surmond D. Comparison of phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA) for clearing and maintenance therapy of Psoriasis , Arch Dermatol 1984; 120(1): 52-57.
- 4) Cañarte C; Palacios S; Factores hereditarios y antígeno mayor de histocompatibilidad HLA en pacientes afectados de Psoriasis en la ciudad de Quito. Tesis doctoral para la tesis en Dermatología, 2013.
- 5) Carrascosa. J.M, Gadeazabal J. Pérez- Ferriols A, Alomar A, et al. Documento de consenso sobre fototerapia: Terapias PUVA y UVB de banda estrecha. CITA. Medline
- 6) Consenso mexicano para el manejo de la terapia biológica en Psoriasis. Rev. Cent. Dermatol 2004; 3: 172-184
- 7) Dawes RS, Wainwrhigt NJ; Cameron H, Ferguson J. Narrowband ultraviolet B. Phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment. BRJ Dermatology 1998; 138: 833-839.
- 8) Dres. R. Mahajan. I Kaur A.J Kanwar. Euro Acad. Dermatol Venereol. 2009 Dec. 15.Opciones de tratamiento para la Psoriasis en Placa Crónica.
- 9) Ellis C.N. Reiter. K. Bandekar R., Fendrick A.M. Cost- efectiveness comparisson of therapy for Psoriasis with Methotrexate- based regimen versus a rotation regimen of modified Cyclosporine and Methotrexate. CITA. Medline
- 10) Ferrandiz C. Pujol RM, Garcia- Patos V. Bordas X, Smandia J. A. Psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiologic study from Spain. CITA. Medline.

- 11) Gordon PM, Diffey BL, Matthews of narrowband TL-01 Phototherapy and PUVA Photochemotherapy for psoriasis. JAM Acad Dermatol 1999; 41(5pt1): 728-732.
- 12) Grudmann M, Ludwing R, Zollner TM, ochsendorf F, Thaci D, Boehncke WH, et al. Narrowband UVB and cream psoralen- UVA combination therapy for plaque – type psoriasis, JAM Acad Dermatol. 2004, May; 50(5) 734-739.
- 13) Guías de manejo de Psoriasis. Consenso colombiano
- 14) Hamamy. H.R; AL Mashhadani, S. A, Mustafa, I.N Rev. International Journal of Dermatology 2014 Vol 53 Nro 12 Pagina 1531-5.
- 15) Harren RB, Smith RL, Campalani E, Eyre S, Smith CH, Barker JN et al. Genetic variation in efflux transporters influences outcome to Methotrexate therapy patients with Psoriasis. J. Dermatol. 2008; 128: 1925-9.
- 16) Hayashi H. Tazoe, Tsuboi S, Hurino M, Morishann M, Arai T, et al. A single nucleotide polymorphism of reduced folated carrier1 predicts methotrexate efficacy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Drug Metab pharmacokinet. 2012: 11-
- 17) <http://dermatologosenmedellin.com/download/dermatologyManzur.pdf>
- 18) <http://psoriasispuerbla.files.wordpress.com/2013/07/2013702/Metotrexatoelsevier.pdf>
- 19) <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/Aetsa212013FarmacoterPsoriasis.Pdf>
- 20) <http://www.Pfizer.com/files/research/research/researchclinicaltrials/ethicscommitteeguide/spanish.pdf>
- 21) Krueger J. G, Bowlock A. Psoriasis pathophysiology: Current concepts of pathogenesis. Ann Rheum 2005, 64 (supp II); 30-36.
- 22) Krueger. J. The immunologic basis for the treatment of Psoriasis with new biologic agents. J. A. M. Acad Dermatol 2002; 46: 1-23.
- 23) Lebwohl M, Menter A, Kao J, Feldman S. Case studies in severe Psoriasis: A clinical Strategy. Dermatology treat. 2003; 14(Suppl,2) 26-46.

- 24) L. J, chen X, Liu Yue Q. Expression of the th17 cytokines in skin lesions of patients with Psoriasis. *Huazhong Univ SC. Technology* 2007; 27(3) 330-362.
- 25) Londoño A, Garivia C, Sanchez M, Ordoñez J. Comparacion entre la efectividad del psoraleno mas luz ultravioleta A (puva) y de la luz ultravioleta B de banda estrecha (UVB-NB) en el tratamiento de la Psoriasis. *Rev. Fac. Nac. Salud Publica* 2009; 27(3): 322-328.
- 26) Nast A, kopp I. Augustim M. German evidence – based guidelines for the treatmet of Psoriasis vulgar 2007; 299 (32): 111-138. Consultado en Julio, 2012.
- 27) Parisi R, Symmons DP. Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J. Invest Dermatol.* 2013; 133: 377-385.
- 28) Puig L, Carrascova JM, Carretero G, de la Cueva P. Lafuente urrez RF Belinchon I, et al. Directrices españolas basada en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifilogr* 2013; 104: 697-709.
- 29) Shafer T. Epidemiology of Psoriasis. 2006; 212-327-37. Wolff, Goldsmith, Katz, et al. *Fitzpatrick Dermatologia en Medicina general.* Ed Panamericana 2009.
- 30) Stern R, Psoralen and ultraviolet A light therapy for Psoriasis. *N. Engl J. Med.* 2007; 357: 682-90.
- 31) Strober BE, Menam K. Folate Supplementation drug Methotrexate therapy for patients with Psoriasis. *J. AU. Dermatol* 2005; 53-65.
- 32) Tahir R, Mujtaba G. Comparative efficacy of psoralen –UVA photochemotherapy vs. Narrowband UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Coll physicians Surg Pack.* 2004; 14(10) 593-595.
- 33) Tunzy M, Gray GR. Common skin conditions during pregnancy. *AM Fam physician.* 2007; 7(2) 211-8. Turchin I. Adams S.P. *Dermacase, Psoriasis, Fam physician.* 2006; 52(9); 73-80
- 34) Vander Kerkhof PC, Schalkwijkj. Psoriasis. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology.* 2nd ed. London: Mosby elsevier; 2008 P. 115-136.

35) Warren RB, Smith RL, Campalani E, Eyre S, Smith CH, Barker JN et al. Outcomes of Methotrexate therapy for Psoriasis and relationship to genetic polymorphisms. Br J Dermatol. 2009; 160-438-41.

36) Yones SS, Palmers RA Garibaldinos TT, Hawk JLM. Randomized double blind trial of the tretment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen- UVA therapy vs. Narrowband UVB therapy. Arch Dermatol. 2006; 142(7): 836-842.

37) Zurita G Briones M urgana E. Fotoquimioterapia en psoriasis: Comparación de dos esquemas terapéuticos Metotrexato mas UVB vs. PUVA. Revista peruana de Dermatología 2007.

XX. ANEXOS

20.1. Anexos 1. Matriz de Operacionalización de Variables Independientes (MOVI)

Matriz de operacionalización de variables independientes (MOVI):

Variable	Concepto	Procedimiento	Valores
Edad	Años transcurridos en la vida del individuo hasta la fecha	Ficha de recolección de datos	>20años-<65 años.
Sexo	Características fenotípicas que se manifiestan físicamente y diferencian al hombre de la mujer	Ficha de recolección de datos	Masculino Femenino
Procedencia	Lugar habitual de residencia	Ficha de recolección de datos	Urbano Rural
Ocupación	Trabajo, empleo u oficio	Ficha de recolección de datos	Jubilado Obrero Trabajador por cuenta propia Ama de casa Otros
Escolaridad	Nivel académico alcanzado	Ficha de recolección de datos	Analfabeto Primaria

			Secundaria Universitario
Enfermedades crónicas asociadas	Problema de salud que presenta el individuo independiente del problema de salud de estudio	Ficha de recolección de datos	HTA Obesidad Diabetes Mellitus EPOC Asma Bronquial Otros
Características de las lesiones	Observación clínica de las lesiones psoriásicas	Observación (examen físico) Índice PASI inicial y evolutivo.	<u>Infiltración:</u> 0: ausente 1: leve 2: moderada 3: marcada 4: muy marcada <u>Eritema.</u> 0: ausente 1: leve 2: moderado

			<p>3: marcado</p> <p>4: muy marcado</p> <p><u>Descamación</u></p> <p>0: ausente</p> <p>1: leve</p> <p>2: moderado</p> <p>3 : marcado</p> <p>4: muy marcado.</p>
Respuesta al tratamiento	Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta que se observa mejoría clínica de las lesiones	Observación Examen físico Índice PASI evolutivo y al final del tratamiento.	<p>Blanqueamiento: >90% de mejoría en el PASI; respecto a PASI inicial</p> <p>Respondedor:>50% y <90% de mejoría en el PASI respecto al inicial</p> <p>No respondedor: <50% de mejoría en el PASI y un incremento < 50%</p>

Respuesta al Tratamiento con Metotrexato Combinado con Fototerapia UVB de Banda Estrecha Comparado con Metotrexato en el Tratamiento de Psoriasis en Pacientes del Centro Nacional Dermatológico "Dr. José Francisco Gómez Urcuyo". Mayo, 2014- Mayo, 2015.

			con respecto al inicial Empeoramiento: > 50% de incremento del PASI respecto al inicial.
--	--	--	---

20.2. Anexos 2. Índice PASI

Índice PASI.

PASI: Índice de área y severidad de Psoriasis.

La fórmula con la que se calcula el PASI viene dada por:

$$\text{PASI} = 0,1 \times S_c \times (E_c + I_c + D_c) + 0,2 \times S_s \times (E_s + I_s + D_s) + 0,3 \times S_t \times (E_t + I_t + D_t) + 0,4 \times S_i \times (E_i + I_i + D_i)$$

Donde S es la puntuación correspondiente a la extensión
E la correspondiente al eritema,
I la correspondiente a la infiltración o grosor
y D la correspondiente a la descamación en cada zona,
y los subíndice c, s, t, e i a las regiones cabeza/cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, incluyendo glúteos, respectivamente.

20.3. Anexos 3. Ficha de Recolección de Datos

FICHA DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

CENTRO NACIONAL DE DERMATOLOGIA

“Francisco José Gómez Urcuyo”

Respuesta al tratamiento con Metotrexato combinado con Fototerapia UVB- Banda estrecha comparado con Metotrexato en el tratamiento de Psoriasis en pacientes del Centro Nacional de Dermatología. Mayo, 2014- Mayo, 2015.

A. Datos Generales

- a. Expediente : _____
- b. Edad
- c. Sexo : Masculino _____ Femenino _____ :
- d. Procedencia
- e. Escolaridad
- f. Ocupación

B. Enfermedades crónicas asociadas:

C. Criterios que definen el caso para ingresar al estudio:

D. Características de las lesiones:

- Infiltración (0-4)
- Eritema (0-4)
- Descamación (0-4)

E. Índice de PASI (Inicial, evolutivo, final)

F. Controles subsecuentes:

Respuesta terapéutica	2meses	4meses	6meses	8meses	10meses	12meses
Infiltración						
Eritema						
Descamación						
PASI inicial						
PASI final						

G. Complicaciones o efectos adversos de los fármacos en estudio

H. Recaídas

20.4. Anexo 4 - Gráficos

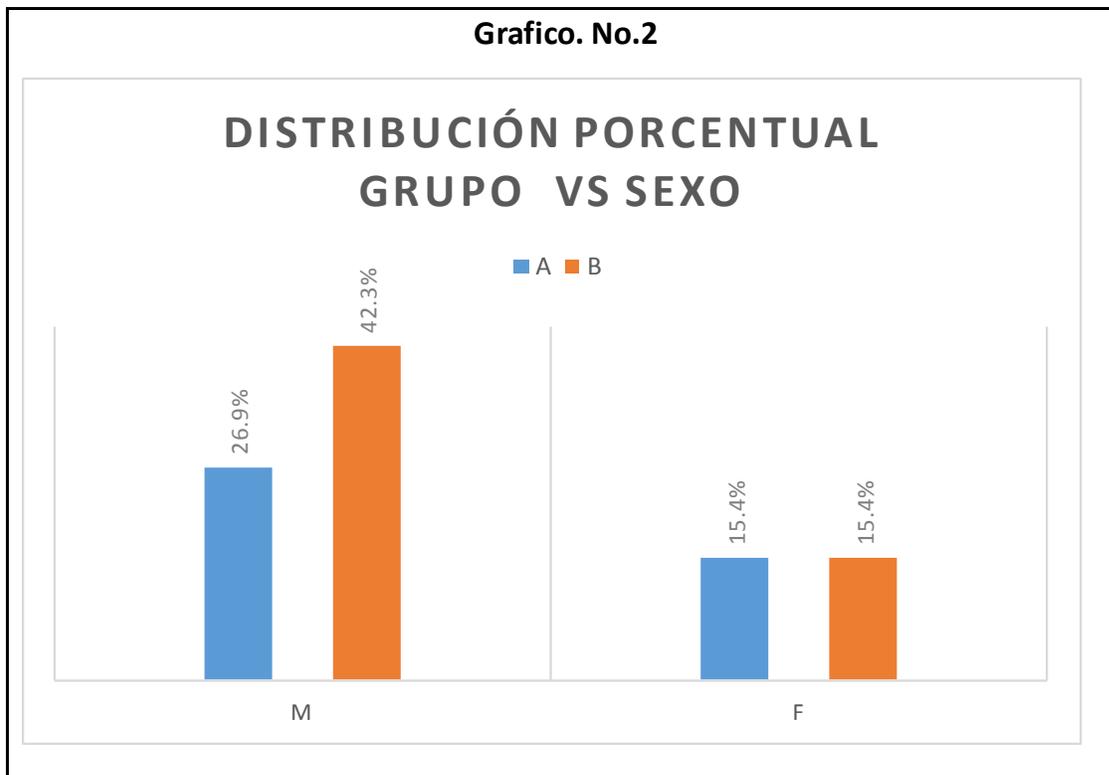
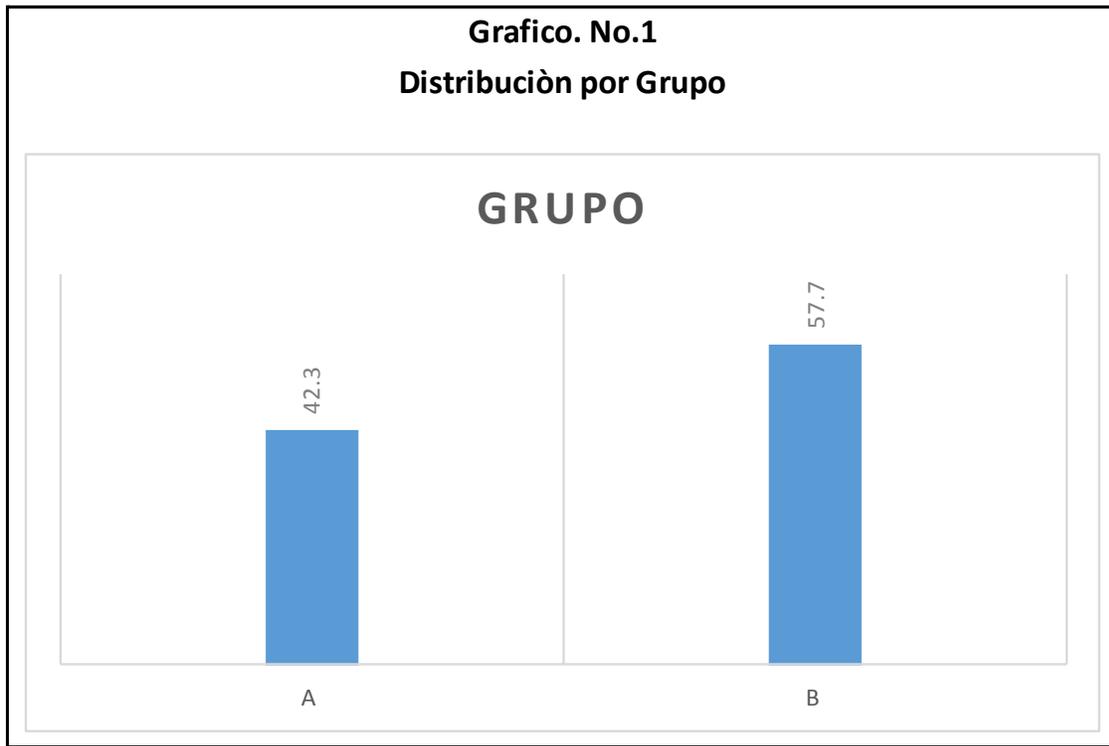


Gráfico No.3

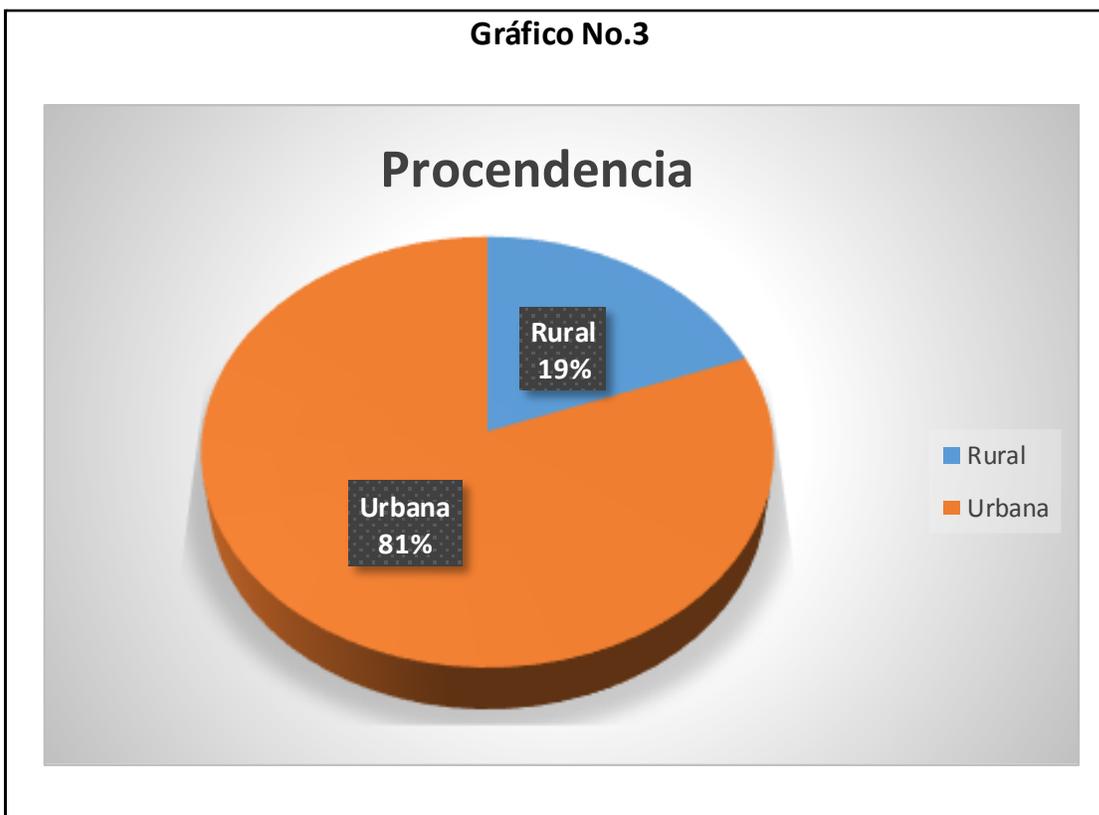


Gráfico No. 4

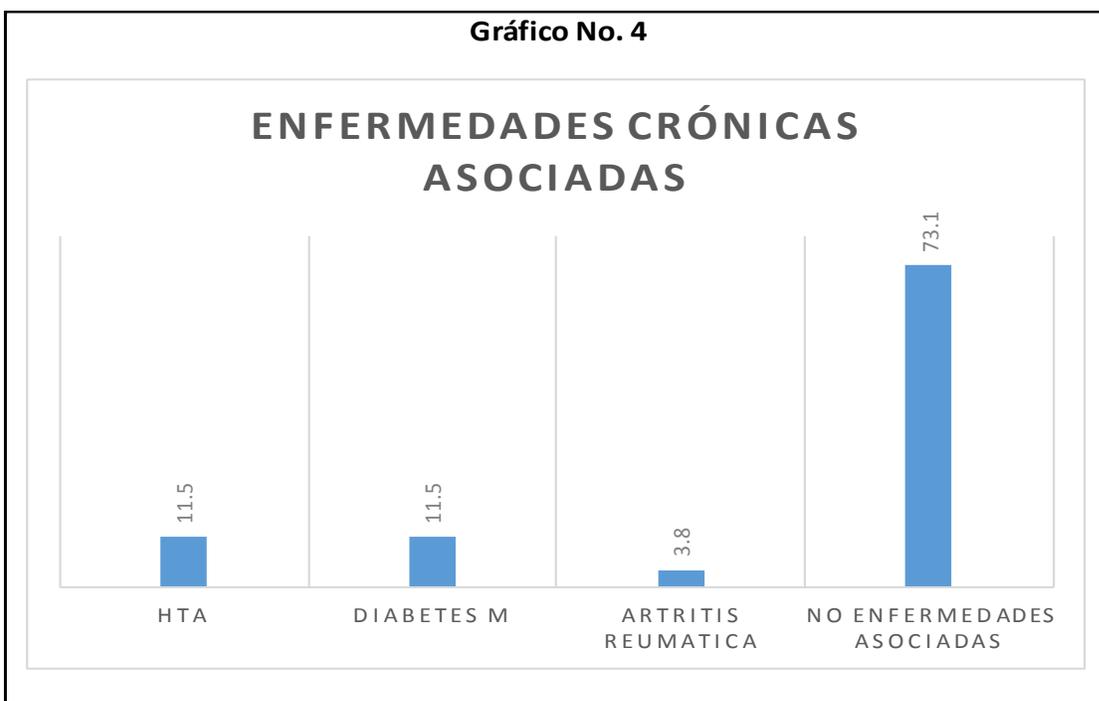


Gráfico No. 5

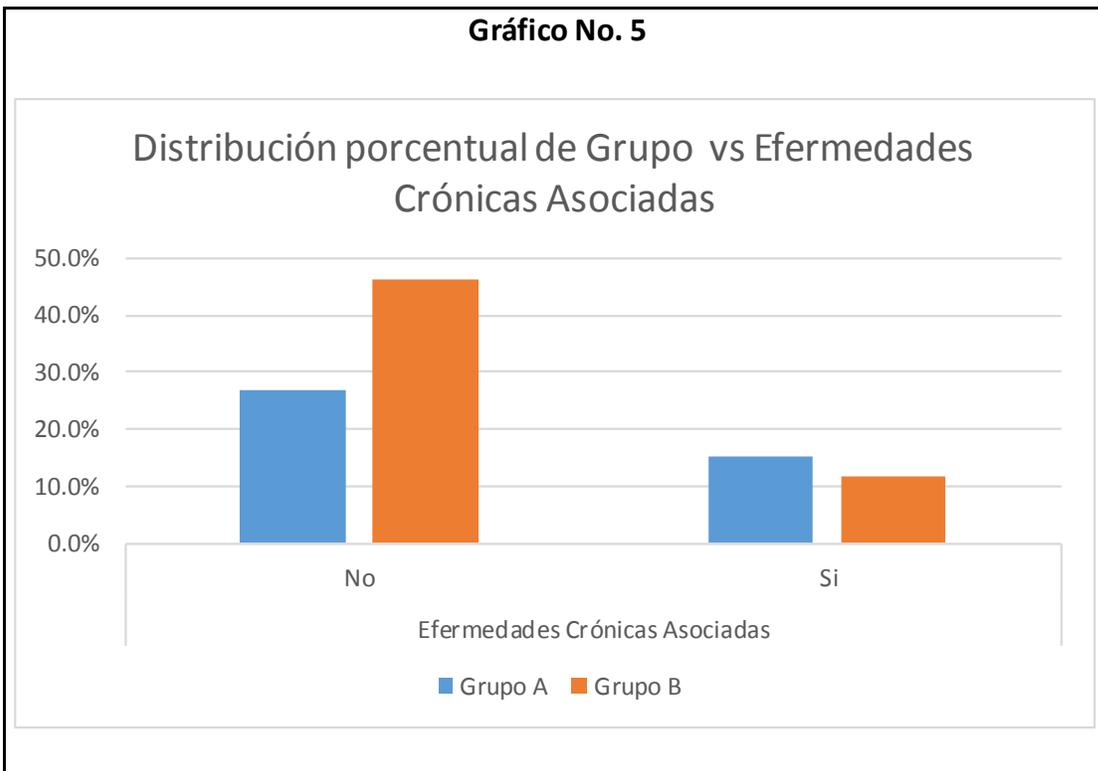
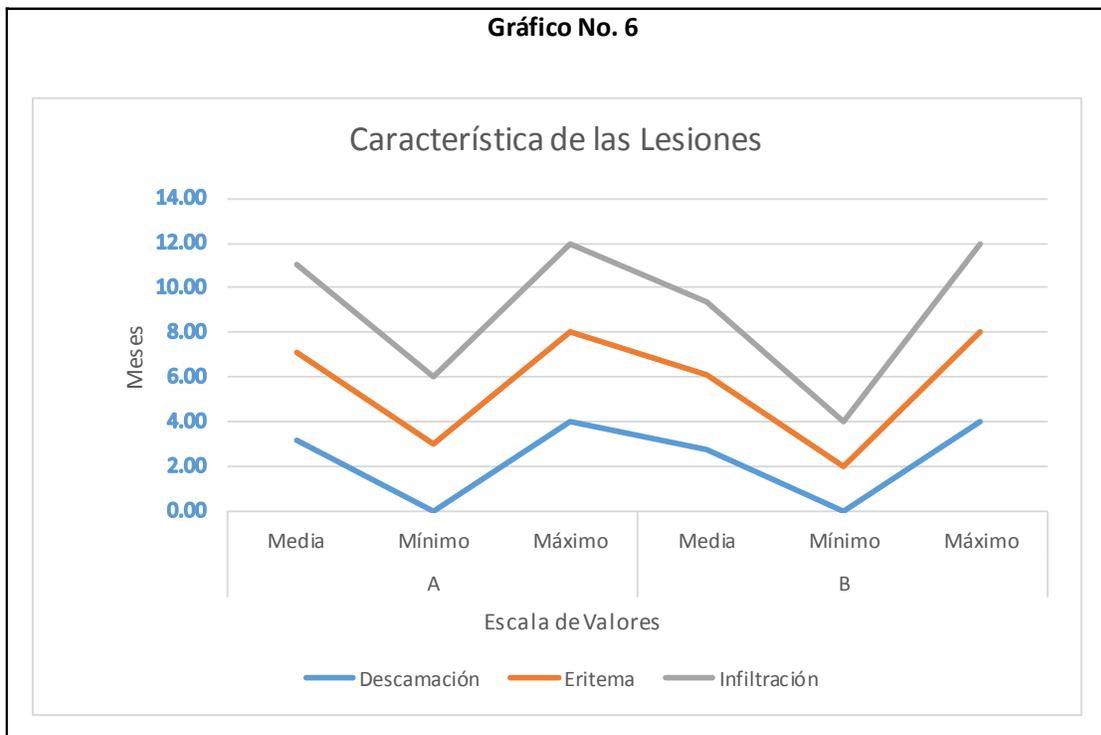
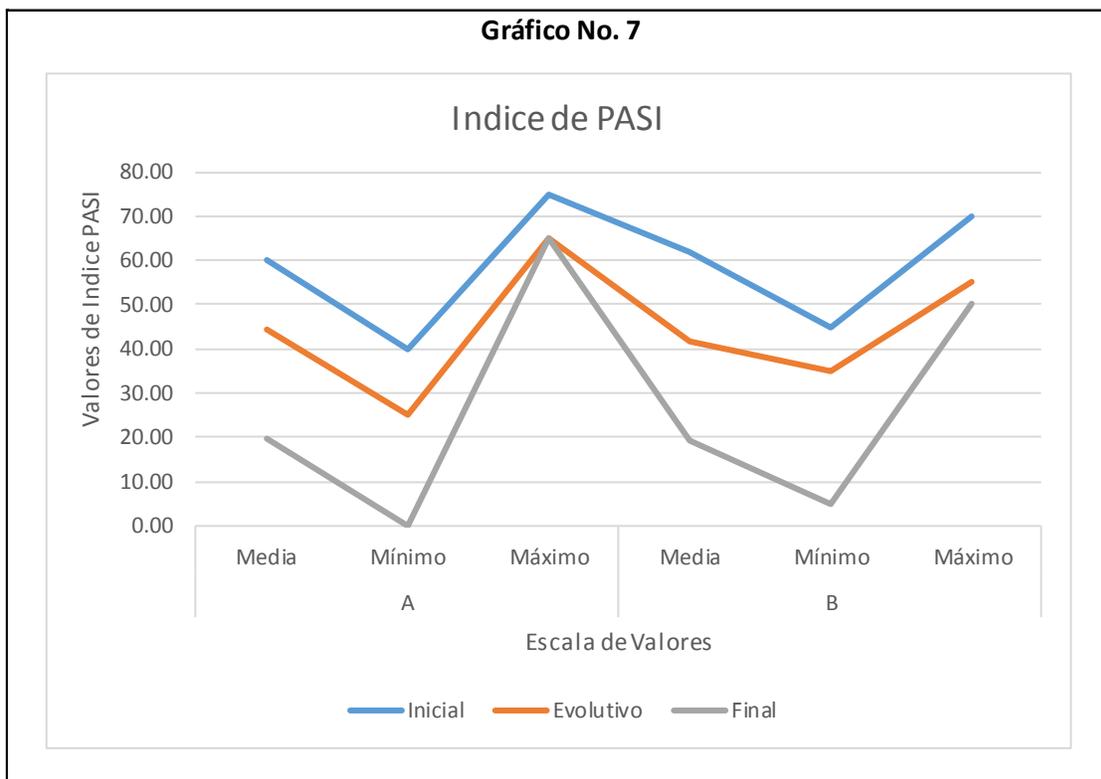


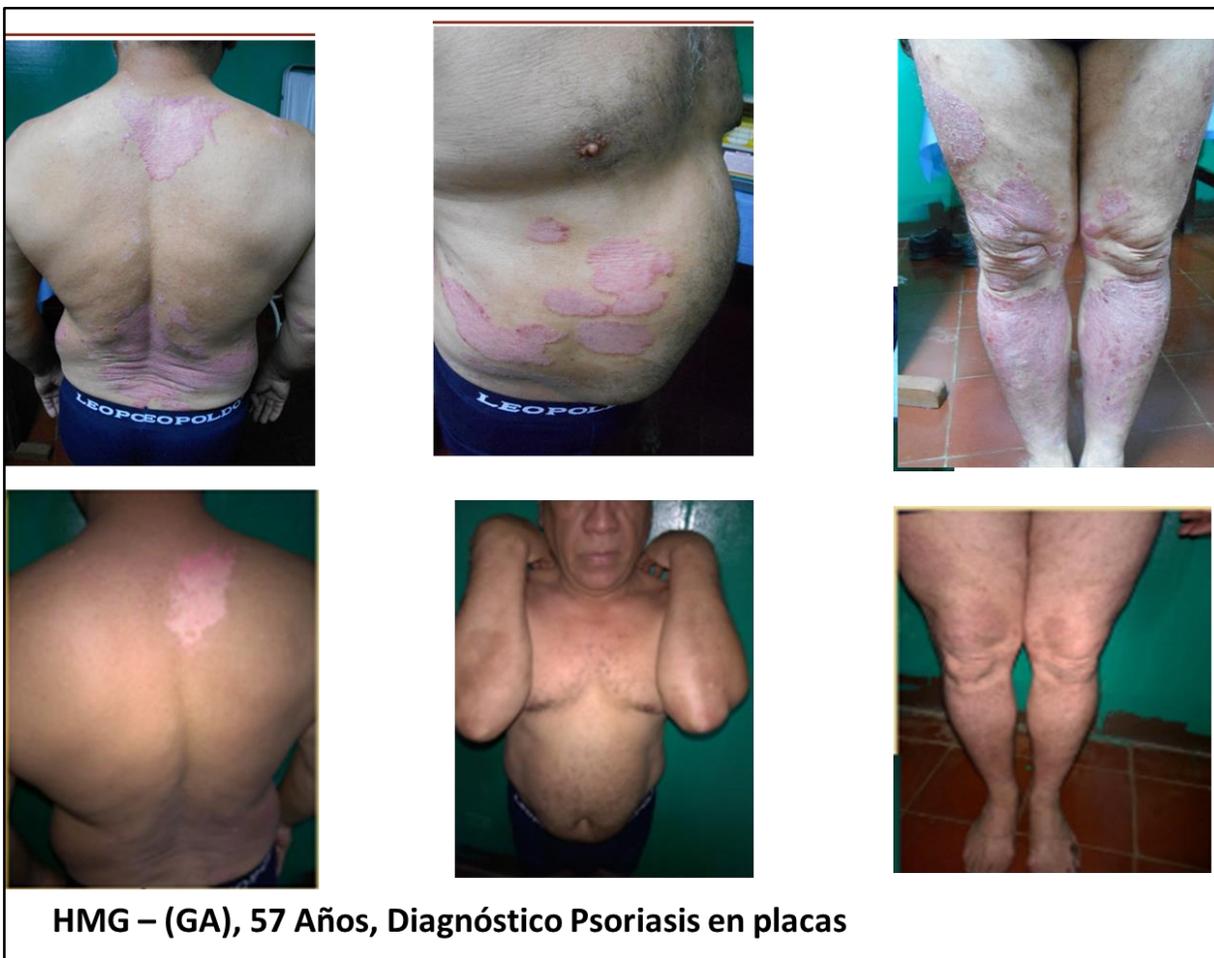
Gráfico No. 6





20.5. Anexos 5. Control Fotográfico

Control Fotográfico – Grupo A







Respuesta al Tratamiento con Metotrexato Combinado con Fototerapia UVB de Banda Estrecha Comparado con Metotrexato en el Tratamiento de Psoriasis en Pacientes del Centro Nacional Dermatológico "Dr. José Francisco Gómez Urcuyo". Mayo, 2014- Mayo, 2015.



Control Fotográfico – Grupo B











PJM (GB) – 60 años, Diagnóstico Psoriasis en placas (Paciente que presento recaída al sexto mes de tratamiento con Metotrexato).

20.6. Anexo 6 – Consentimiento informado

Consentimiento informado

Ministerio de salud de Nicaragua

Según lo dispuesto en la ley No 423, ley general de salud en el artículo 8, numeral 4, 8 y 9; el Decreto 001-2003 y el reglamento de ley general de salud, en el artículo 7, numeral 8,11 y 12; y en el artículo 9, numeral 1: es un derecho de los y las pacientes a ser informado/a de manera complete y continua en términos razonables de comprensión y considerando el estado psíquico sobre su proceso de atención incluyendo nombre del facultativo, diagnostico, pronostico y alternativa de tratamiento, y a recibir la consejería por personal capacitado antes y después de la realización de los exámenes y procedimientos establecidos en los protocolos y reglamentos. El usuario tiene derecho, frente a la obligación correspondiente del médico que se le debe asignar, de que se le comunique todo aquello que sea necesario para que su consentimiento este plenamente informado en forma previa a cualquier procedimiento o tratamiento, de tal manera que pueda evaluar y conocer el procedimiento o tratamiento alternativo o especifico, los riesgos médicos asociados y la probable duración de la discapacidad. El consentimiento deberá constar por escrito por parte del usuario. Por tanto con el presente documento escrito se pretende informar a usted y su familia acerca del procedimiento que se le practicara y las posibles complicaciones que se puedan presentar por lo que solicitamos llene de su puño y letra clara los espacios en blanco que se le indiquen

Nombres del usuario/a o representante legal

Apellidos del usuario/a o representante legal

Numero de cedula _____ --

Número de teléfono domicilio _____ -

Celular _____

Dirección actual _____

Nombre del familiar o representante legal que acompaña al usuario y se da por enterado del presente consentimiento informado

Nombres_____

Apellidos_____

Numero de cedula_____

Número de teléfono de su domicilio _____

Celular_____

Dirección de su casa_____

Manifiestan que el profesional de la salud_____ con código del MINSA_____ y funcionario del (nombre del establecimiento de salud) _____ me ha explicado la siguiente información sobre (escribir el/ los procedimientos diagnósticos o terapéuticos y tratamientos que se vaya a realizar al usuario).

Firma o rúbrica del usuario o representante legal

_____-

Definición del procedimiento terapéutico, diagnóstico y/o tratamiento (de acuerdo a normas, protocolos, guías o manuales nacionales o literatura internacional)

Este procedimiento se me debe practicar debido a las condiciones actuales de mi salud, y en este momento no existe una mejor alternativa que ofrezca mayores garantías para mi bienestar y mejoría de mi estado.

Este procedimiento no está libre de complicaciones, por lo tanto se me ha explicado que puedo presentar una o más de las siguientes complicaciones que son frecuentes (escribir todas).

Otras complicaciones menos frecuentes pero que también se presentan son (escribir todas):

Además presento las siguientes condiciones (si no posee ninguna escribir NINGUNO):

Que aumentan aún más la probabilidad de padecer las compleciones antes mencionadas.

Si en el transcurso de llevarse a cabo el (ellos) procedimiento (s) ocurriese una complicación, autorizo al médico y su equipo a se realicen todas las medidas y procedimientos necesarios y adicionales para preservar mi vida y estado de salud; estos incluyen:

Firma o rúbrica del representante legal_____

Manifiestan que se me ha informado en un lenguaje claro y sencillo sobre los procedimientos diagnósticos o terapéuticos y tratamiento.

El doctor me ha permitido realizar todas las observaciones y preguntas al respecto.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar este consentimiento y eximir de responsabilidad al médico tratante y personal de salud encargado de mi atención.

Se me han explicado otros métodos alternativos para la técnica diagnóstico-terapéutica propuesta y acepto el presente como el más adecuado para mi hijo(a) en las actuales circunstancias.

Por ello manifiesto que estoy satisfecho(a) con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos explicados. En tales condiciones acepto que se me realicen los procedimientos antes descritos.

Firma del usuario o representante legal _____
Nombre y firma del testigo _____ -
Nombre y firma del
médico _____ código _____ Sello _____

Lugar y fecha _____