



Localizador: 13049

Eficacia de la pioglitazona versus metotrexato en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

Efficacy of pioglitazone versus methotrexate in the treatment of psoriasis moderate-severe

Claudia Reynoso von Drateln,* Carlos Reyes Mercado,* Norma Rodríguez Martínez,* Esperanza Martínez Abundis,* Manuel González Ortiz,* José Antonio Robles Cervantes,* Eduardo Hernández Salazar*

Palabras clave:

Psoriasis, pioglitazona, metotrexate.

Key words:

Psoriasis, pioglitazone, methotrexate.

RESUMEN

Introducción: La psoriasis es una dermatosis multifactorial en la cual existe un proceso inflamatorio crónico desencadenado por múltiples citosinas. Las tiazolidinedionas son agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas que han demostrado mejoría en la psoriasis de pacientes con diabetes mellitus. Es posible que la inhibición de citocinas por las tiazolidinedionas repercuta en el aclaramiento de las lesiones cutáneas. En este estudio se compara la eficacia y seguridad de la pioglitazona versus metotrexato en psoriasis moderadas-graves. **Material y métodos:** Se realizó un ensayo clínico doble ciego que comparó pioglitazona versus metotrexato en dos grupos de pacientes adultos con psoriasis. Los pacientes fueron citados cada mes durante dos meses, evaluando el PASI (Índice de Severidad y Área de la Psoriasis). En cada ocasión, se tomaron citometría hemática, química sanguínea y perfil hepático. El análisis estadístico se realizó con la U de Mann-Whitney, la prueba de los rangos de Wilcoxon y la χ^2 . **Resultados:** Se incluyó un total de 9 pacientes: 4 en el grupo de pioglitazona y 5 en el grupo de metotrexato. Los pacientes del grupo de metotrexato redujeron el PASI de manera significativa a los dos meses del tratamiento ($p = 0.03$), no así el grupo de pioglitazona ($p = 0.3$). No se registraron efectos adversos en ningún grupo. **Conclusión:** La pioglitazona no mostró ser más eficaz que el metotrexato en pacientes con psoriasis moderada-grave.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a multifactorial skin disease in which there is a chronic inflammatory process triggered by multiple cytokines. Thiazolidinediones are agonists of the peroxisome proliferator-activated receptor and have showed improvement in psoriasis patients with diabetes mellitus. It is possible that inhibition of cytokines by thiazolidinediones have an impact on the clearance of skin lesions. This study compares the efficacy and safety of pioglitazone versus methotrexate in moderate to severe psoriasis. **Material and methods:** We conducted a double-blind clinical trial comparing pioglitazone versus methotrexate in two groups of adult patients with psoriasis. Patients were scheduled every month for two months, we assessed the PASI (Psoriasis Area Severity Index) and took complete blood count, blood chemistry and liver profile every time. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney U, Wilcoxon signed-rank test and χ^2 test. **Results:** We included a total of 9 patients, 4 in the pioglitazone group and 5 in the methotrexate group. The patients in the methotrexate group reduced their PASI score significantly after two months of treatment ($p = 0.03$), but not the pioglitazone group ($p = 0.3$). No adverse effects were reported in either group. **Conclusion:** Pioglitazone was not more effective than methotrexate in patients with moderate to severe psoriasis.

* Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente y Hospital de Especialidades, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido:
18/Septiembre/2013.

Aceptado:
05/Mayo/2014.



La psoriasis es un padecimiento inflamatorio de mediación autoinmune de la piel, uñas y articulaciones que se caracteriza por placas crónicas, descamativas y eritematosas. Puede comenzar a cualquier edad, manifestándose en diversas formas, incluyendo pustulares y eritrodérmicas.¹

El tratamiento sistémico más utilizado para la psoriasis es el metotrexato, que es un antimetabolito que interfiere con la mitosis de los queratinocitos.² A pesar de que se considera un fármaco que ocasiona buena respuesta en la mayoría de los pacientes, sus efectos adversos

a nivel hepático han fomentado la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas destinadas a inhibir el proceso de crecimiento y diferenciación de los queratinocitos y la inflamación crónica en la psoriasis.³

Existen reportes de pacientes con psoriasis y diabetes mellitus que al recibir tiazolidinedionas han presentado mejoría de la psoriasis; sin embargo, no se había estudiado la comparación de este tipo de fármacos contra el tratamiento para dicha dermatosis. Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas o sistema de receptor de peroxisomas (PPAR, por sus siglas

en inglés) es una familia de receptores nucleares involucrados en la expresión de genes que se relacionan con la síntesis y oxidación de ácidos grasos.⁴ Los queratinocitos humanos expresan PPAR-gamma y, en el cultivo de estas células, los agonistas PPAR inhiben su proliferación.⁵ La activación de los PPAR-gamma disminuye la producción de citocinas, entre las que destaca el factor de necrosis tumoral α ; esto puede explicar la mejoría en psoriasis con el uso de los agonistas de dichos receptores.⁶ El objetivo de esta investigación fue evaluar la eficacia y seguridad de la pioglitazona en el tratamiento de la psoriasis moderada a severa comparada con metotrexato.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico doble ciego, con asignación al azar mediante sobre cerrado, que incluyó a pacientes con diagnóstico clínico y por biopsia de piel de psoriasis. Los criterios de selección fueron: hombres o mujeres mayores de 20 años de edad, con PASI (Índice de Severidad y Área de la Psoriasis, por sus siglas en inglés)⁷ mayor o igual a 10 o con indicación de tratamiento sistémico, IMC menor de 30 kg/m² y que otorgaran su consentimiento bajo información por escrito. No se incluyeron pacientes con cualquier tratamiento sistémico para psoriasis o con tiazolidinedionas en los tres meses previos al estudio, pacientes con enfermedad renal, hepática o falla cardíaca, cáncer, elevación de enzimas hepáticas, artritis psoriásica, alcoholismo (más de treinta gramos por día), tabaquismo (más de tres cigarros por día), así como pacientes con diabetes mellitus. El tamaño de la muestra de cinco pacientes por grupo fue calculado empleando la ecuación de variables continuas para ensayos clínicos.⁸

La duración del estudio fue de dos meses. En la primera entrevista se realizó historia clínica, registro de signos vitales y evaluación de la actividad de la psoriasis mediante el PASI, los cuales se cuantificaron al inicio del estudio y cada mes.

La asignación al azar se efectuó mediante la técnica de sobre cerrado, doble *dummy* y el código fue revelado hasta terminar la investigación. Los pacientes recibieron metotrexato o pioglitazona en frascos cerrados: el grupo de metotrexato recibió placebo de pioglitazona y al grupo de pioglitazona se le otorgó placebo de metotrexato. La presentación de pioglitazona fue administrada en cápsulas de 30 mg cada 24 horas y el metotrexato en cápsulas de 2.5 mg, y la dosis fue de 7.5 mg por semana, cada cápsula con intervalo de 12 horas. El placebo fue homologado en cápsulas con magnesia calcinada. Los pacientes fueron citados cada mes por dos meses, para evaluación clínica

(PASI, detección de efectos adversos) y bioquímica (citometría hemática, glucosa, urea, creatinina y pruebas de función hepática). El análisis estadístico se realizó con la U de Mann-Whitney, la prueba de los rangos de Wilcoxon y la χ^2 . El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de registro: R-2007-1301-7.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 9 pacientes: 4 en el grupo de pioglitazona y 5 en el grupo de metotrexato. El género masculino predominó en el grupo de metotrexato con un 80% y en el grupo de pioglitazona fue de 50%. La edad promedio de ambos grupos de tratamiento fue de 37 ± 8.68 años. Los tipos de psoriasis fueron en placas en seis pacientes, psoriasis palmoplantar en dos y uno con psoriasis eritrodérmica. Ambos grupos de estudio fueron similares en sus características basales (*Tabla 1*).

Los pacientes del grupo de metotrexato redujeron el PASI de manera significativa a los dos meses del tratamiento ($p = 0.03$), no así el grupo de pioglitazona ($p = 0.3$) (*Tabla 2*). La adherencia al tratamiento de todos los pacientes de la muestra fue del 100%. Los principales eventos adversos observados fueron: incremento en las enzimas hepáticas 2.5 veces del valor normal al final del estudio en dos pacientes, uno de cada grupo de tratamiento. Dos pacientes del grupo metotrexato presentaron cambios en las concentraciones séricas de los lípidos por incremento en la LDL y los triglicéridos. Se presentó ganancia de tres kilogramos de peso al final del estudio en uno de los pacientes del grupo pioglitazona. Uno de los pacientes correspondiente al grupo de pioglitazona

Tabla 1. Características basales de los pacientes del estudio.

	Grupo PGZ (n = 4)	Grupo MTX (n = 5)	p
	Mediana (rango)	Mediana (rango)	
Edad (años)	33 (32-50)	33 (20-51)	0.90
Género (hombre/mujer)	2/2	4/1	
Peso (kg)	75 (68-102)	85 (73-106)	0.41
IMC (kg/m ²)	30 (28-32)	27 (24-36)	0.73
PASI	23 (6-42)	18 (8-59)	0.41

MTX = Metotrexato, PGZ = Pioglitazona, PASI = Índice de severidad y área de la psoriasis, IMC = Índice de masa corporal.

Tabla 2. Promedio y desviación estándar del PASI en los dos grupos de tratamiento.

PASI	Grupo PGZ* n = 4	Grupo MTX** n = 5
Basal	23.65 ± 19.77	29.42 ± 23.86
Semana 4	19.15 ± 17.10	15.18 ± 11.25
Semana 8	16.86 ± 12.26	19.30 ± 13.95

*p = 0.33, **p = 0.03, PASI = Índice de severidad y área de la psoriasis.

abandonó el estudio por reactivación de la psoriasis de tipo eritrodérmica a la semana seis de tratamiento.

COMENTARIO

Nuestra investigación mostró que el metotrexato redujo la actividad de la psoriasis de manera significativa comparado con el grupo de pioglitazona. Otros estudios han puesto en evidencia que existe una mejoría en más del 40% del promedio del PASI a la semana 10 de tratamiento en aquellos pacientes tratados con pioglitazona comparada con el placebo.⁹

En 1998, Pershadsingh et al.¹⁰ fueron los primeros en describir los beneficios de las tiazolidinedionas en pacientes con psoriasis. Ellos trataron a tres pacientes con diabetes mellitus que presentaron psoriasis, quienes recibieron troglitazona a dosis de 400 a 600 mg por día por 10 a 25 meses, observando una mejoría evidente de las lesiones escamosas, así como una disminución del

prurito. Los mismos autores también publicaron los casos de dos pacientes con psoriasis en placas, uno con diabetes mellitus y el otro normoglucémico. Ambos recibieron rosiglitazona 8 mg por día por 6 meses y presentaron mejoría significativa. Shafiq et al. realizaron un ensayo clínico doble ciego con 70 pacientes con psoriasis moderada-severa, quienes recibieron de 15-30 mg de pioglitazona por día por 10 semanas. En ese estudio se mostró reducción del PASI al 40% en el grupo de estudio versus 12.5% en el grupo control tratado con placebo y no se presentaron efectos adversos.⁶

Nuestra investigación es la primera en describir los resultados de pioglitazona versus metotrexato en psoriasis moderada-grave. En el grupo tratado con metotrexato, el aclaramiento de las lesiones de psoriasis fue significativamente mayor comparado con el grupo de pioglitazona; sin embargo, el tamaño muestral no fue posible completarlo en este grupo, ya que en la fecha programada para este estudio no se recibieron en nuestra unidad hospitalaria más pacientes que reunieran los criterios de selección. Deberán realizarse investigaciones posteriores para obtener conclusiones que determinen la justificación del uso de tiazolidinedionas en el tratamiento de esta dermatosis crónica.

Correspondencia:

Dra. Claudia Reynoso von Drateln

E-mail: vondrateln02@yahoo.com.mx

BIBLIOGRAFÍA

- Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician*. 2013; 87: 626-633.
- Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: Consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38: 478-485.
- Gelfand JM, Wan J, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE, Weisman JD et al. Comparative effectiveness of commonly used systemic treatments or phototherapy for moderate to severe plaque psoriasis in the clinical practice setting. *Arch Dermatol*. 2012; 148: 487-494.
- Youssef J, Badr M. Role of peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Biomed Biotechnol*. 2004; 3: 156-166.
- Robertshaw H, Friedmann PS. Pioglitazone: a promising therapy for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 189-191.
- Boyd AS. Thiazolidinediones in dermatology. *Int J Dermatol*. 2007; 46: 557-563.
- Gutiérrez YZ. Evaluación del índice de severidad y área de la psoriasis (PASI) en 157 pacientes del club de psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, año 2001. *Dermatol Peruana*. 2003; 13: 185-188.
- Jeyaseelan L, Rao PS. Methods of determining sample sizes in clinical trials. *Indian Pediatr*. 1989; 26: 115-121.
- Shafiq N, Mahotra S, Pandhi P, Gupta M, Kumar B, Sandhu K. Pilot trial: pioglitazone versus placebo in patients with plaque psoriasis (the P6). *Int J Dermatol*. 2005; 44: 328-333.
- Pershadsingh HA, Sproul JA, Benjamin E, Finnegan J, Amin NM. Treatment of psoriasis with troglitazone therapy. *Arch Dermatol*. 1998; 134: 1304-1305.