

CICLOSPORINA A EN MICROEMULSION ORAL, EN NIÑOS CON DERMATITIS ATOPICA SEVERA

Dr. F. González*
Dra. E. Donelli*
Dra. A. M. Saenz*

González F, Donelli E, Saenz AM.: **Ciclosporina A en Microemulsión Oral, en niños con Dermatitis Atópica Severa.** Derm Venez 1997; 35:111-114.

RESUMEN

Ciclosporina A es una nueva alternativa terapéutica utilizada en pacientes con dermatitis atópica severa, tanto en niños como en adultos, con excelente respuesta y tolerancia.

Presentamos 15 pacientes en un rango de edad de 4 a 14 años, con diagnóstico de dermatitis atópica severa a quien se les administró Neoral (una nueva formulación de ciclosporina, en microemulsión oral), a una dosis de 3 a 3,5 mg/kg/día, por un período de 1 a 3 meses. se obtuvo una buena respuesta terapéutica sin efectos secundarios de importancia.

Concluimos que la Ciclosporina A en microemulsión es una buena alternativa terapéutica en los pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de dermatitis atópica severa.

PALABRAS CLAVE: Dermatitis atópica severa. Ciclosporina. Edad pediátrica.

ABSTRACT

Cyclosporin A is a new therapeutic alternative used in severe cases of Atopic Dermatitis in children as well as in adults, with excellent response and tolerance.

Here we present eight cases of patients with an age range of 4 to 11 years and a diagnosis of Severe Atopic Dermatitis who were administered Neoral (a new oral microemulsion formulation of Cyclosporin A) at 3,5 mg/kg/day for a period of 4 weeks.

There was an excellent therapeutic response and lack of secondary effects and adverse events due to the drug.

We concluded that Cyclosporin A microemulsion is an effective alternative for the treatment of severe atopic dermatitis in children.

KEY WORDS: Severe atopic dermatitis. Cyclosporin. Children.

INTRODUCCION

La dermatitis atópica es un proceso inflamatorio cutáneo común genéticamente determinado, el cual ocurre generalmente en la infancia; se caracteriza por prurito intenso, curso crónico y recidivante con frecuentes períodos de exacerbación y que presenta una morfología y distribución de las lesiones característica⁽¹⁾.

La afectación varía desde formas leves a formas severas de la enfermedad.

El manejo de las formas severas de la enfermedad es generalmente insatisfactorio, a pesar de las múltiples al

ternativas terapéuticas utilizadas, entre otras, corticosteroides sistémicos, azathioprina, ciclofosfamida, Puva, etc.

Ciclosporina A (CyA), es un potente agente inmunosupresor que ha sido utilizado en algunas enfermedades dermatológicas severas⁽²⁾, incluyendo dermatitis atópica⁽³⁾, con excelentes resultados, tanto en edad pediátrica⁽⁴⁾ como en adultos^(6,7,8).

El mecanismo de acción de la CyA, no está bien entendido todavía. In vitro, CyA inhibe el funcionamiento de los linfocitos T ayudadores, Th1 y Th2, los cuales producen interleucinas: Il2, 11-3, 11-4, 11-5. Se cree que actúa en la regulación de esas interleucinas, restableciendo un adecuado balance de las poblaciones de los linfocitos T

ayudadores e inhibiendo la síntesis de las interleucinas antes enumeradas. También se ha demostrado el bloqueo en la degranulación de basófilos y mastocitos y por ende inhiben la síntesis de 11-3 y 11-5 por esas células^(9,10)

CyA es una molécula lipofílica y la absorción de la vieja formulación, es variable y puede ser afectada por diversos factores, tales como, el flujo biliar, alimentos y motilidad gastrointestinal.

Una nueva formulación⁽¹¹⁾ ha sido desarrollada recientemente, la cual incorpora la ciclosporina en una microemulsión que contiene, surfactante, solventes hidrofílicos y lipofílicos así como etanol, lo cual aumenta la biodisponibilidad de la droga con menos variabilidad en la farmacocinética-

* Unidad de Dermatología Pediátrica.
Departamento de Dermatología.
Hospital Universitario de Caracas.

tica, lo que permite un mejor manejo de los pacientes, en particular los pacientes pediátricos. El presente trabajo fue realizado con el propósito de estudiar la eficacia de esta nueva formulación de ciclosporina, en un grupo de pacientes pediátricos evaluados en la Unidad de Dermatología Pediátrica, del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas.

MATERIALES Y METODOS

Se evaluaron 15 pacientes en la Unidad de Dermatología Pediátrica, del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, con diagnóstico de Dermatitis Atópica Severa, que no habían respondido a múltiples alternativas terapéuticas, entre Enero de 1994 hasta Diciembre de 1996.

El diagnóstico de dermatitis atópica fue basado sobre criterios estándar⁽¹⁾.

Los pacientes estaban en edades comprendidas entre 4 a 14 años, con una superficie corporal afectada de más de 90%, según la regla de los nueve.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica y exámenes de laboratorio semanalmente, que incluían creatinina sérica y control diario de la tensión arterial; se les permitió mantener tratamiento tópico con emolientes, esteroides tópicos (prednicarbato y furoato de mometasona), flucoxacilina vía oral y antihistamínicos.

Ciclosporina Neoral, se administró por vía oral en 2 tomas, a dosis de 3 a 3.5 mg/kg/día por un lapso de 1 a 3 meses.

Se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de hepatopatía,

cardiopatía y/o nefropatía; se eliminarían del protocolo aquellos pacientes que durante el tratamiento presenten hepatopatía, cardiopatía y/o nefropatía.

Los siguientes parámetros fueron evaluados:

1. Severidad de la enfermedad, de acuerdo al porcentaje de superficie corporal afectada, de la siguiente manera:

>50 %	= 3 (Severo)
10-50%	= 2 (Moderado)
<10%	= 1 (Leve)
0%	= 0 (Ausente)

2. Signos y Síntomas:

Prurito, Eritema, Edema/
Pápulas, Vesículas,
Descamación, Escoriación y
Liquenificación.

La siguiente escala fue utilizada:

3	=	Severo
2	=	Moderado
1	=	Leve
0	=	Ausente

RESULTADOS

Un total de 15 pacientes con diagnóstico de Dermatitis Atópica Severa que no había respondido a tratamiento convencional fueron incluidos en el estudio, realizado entre Enero de 1994 y Diciembre de 1996; todos los pacientes finalizaron el estudio.

El promedio de edad fue de 7,35 años y el rango de edad estuvo entre 4 y 14 años.

El 27% de los pacientes pertenecían al sexo masculino y el 73% al sexo femenino.

El inicio de la enfermedad varió desde los 4 meses hasta los 5 años, con un promedio de 2,71 años.

Todos los casos (100%) tenían antecedentes familiares y/o personales de asma y/o rinitis.

El porcentaje de superficie corporal afectada al inicio del tratamiento era en todos los casos mayor del 90% con un porcentaje de afectación promedio del 94%.

El control del prurito fue observado a partir de la primera semana, manteniéndose la mejoría hasta finalizar el mismo; el resto de los parámetros evaluados tuvieron un patrón de respuesta similar a la del prurito. En cuanto a la superficie corporal afectada, observamos una disminución significativa ya que del 94% al inicio, disminuyó al mes de tratamiento al 30%.

En 5 de los pacientes, (30%), se apreció recaída temprana al omitir el tratamiento después del primer mes, decidiéndose en estos casos prolongarlo hasta por 3 meses; en todos ellos la respuesta fue considerada buena durante el tratamiento y la recidiva era nuevamente observada después de suspender el mismo, pero es importante señalar que la severidad de la afectación era menor con respecto a la afectación basal.

El resto de los pacientes fueron posteriormente controlados hasta por 15 meses y las recaídas que presentaron ocasionalmente fueron controladas con terapia convencional.

Los controles de la tensión arterial y de laboratorio no se modificaron fuera de los rangos de normalidad.

No se apreciaron efectos secundarios de importancia y ningún paciente suspendió el tratamiento.

DISCUSION

La dermatitis atópica es un proceso inflamatorio cutáneo común gené-

ticamente determinado, el cual ocurre generalmente en la infancia y la afectación varía desde formas leves a formas severas de la enfermedad; el manejo de las formas severas de la enfermedad es habitualmente insatisfactorio, motivo por el cual se plantean diversas opciones terapéuticas cuando nos presentamos ante estos casos.

CyA ha sido reportada como beneficiosa en trasplante de órganos y posteriormente en el manejo de algunas enfermedades dermatológicas severas tales como la psoriasis^(12,13) epidermolisis ampollar adquirida^(14,15) pioderma gangrenoso^(16,17) y dermatitis atópica^(18,19), entre otras, cuando se utilizan dosis que van desde los 2 a 6 mg/kg/día.

Desde los primeros reportes en el manejo de las formas severas de dermatitis atópica en pacientes adultos con bajas dosis de CyA, la eficacia de la droga ha sido obvia, si bien se reportan recaídas al suspender el tratamiento.

La experiencia con niños ha sido escasas; nosotros presentamos en 1990, la primera experiencia en 4 pacientes con dermatitis atópica severa tratados con la forma convencional de CyA, a dosis de 3 a 3,5 mg/kg obteniendo excelentes resultados.

En el presente trabajo, con la nueva formulación de la ciclosporina se obtuvo una rápida y efectiva respuesta terapéutica desde la primera semana de tratamiento; en el 30% de los pacientes fue necesario mantener la droga hasta por 3 meses.

Si bien es cierto, que en este grupo de pacientes que recaen tempranamente al suspender el tratamiento, el mismo hecho se repite a pesar de pro-

longar la terapia por 3 meses, también es cierto que el nivel de severidad disminuyó en un porcentaje promedio de un 25%.

El resto de los pacientes han tenido un óptimo seguimiento, aunque han presentado brotes ocasionales de menor severidad, que han sido controlados con terapia convencional.

He de señalar que a todos los pacientes se les indicó tratamiento adyuvante con esteroides tópicos, fluoxacilina, emolientes y antihistamínicos de primera generación.

En ningún caso tuvimos necesidad de suspender el tratamiento y solo cefalea ocasional y náuseas en 3 pacientes fueron observados.

Concluimos el presente trabajo señalando, en primer lugar, que la dermatitis atópica severa es una patología de difícil tratamiento y que las alternativas terapéuticas que se nos ofrecen hasta el momento no son satisfactorias y en mi opinión la Ciclosporina se presenta como una buena alternativa terapéutica en pacientes en edad pediátrica con dermatitis atópica severa no controlados con terapia convencional, cuando se utiliza por cortos períodos de tiempo, de 1 a 3 meses y a una dosis de 3 a 3,5 mg/kg/d. En segundo lugar hago hincapié en que la Ciclosporina lo que hace es "sacar" al paciente del brote agudo permitiendo un manejo de la enfermedad menos agresivo después de mejorar y en aquellos casos de recidiva temprana también es útil porque el grado de severidad es menor que al inicio del tratamiento; en tercer lugar, la dermatitis atópica que inicia en edad infantil tiene tendencia a evolucionar hacia la mejoría, a diferencia de la dermatitis atópica de inicio en edad adulta y es así como pacientes

del primer trabajo realizado en 1990 y algunos de los primeros pacientes del presente trabajo, no presentaron nunca más brotes severos de la enfermedad, que anteriormente si los tenían en forma permanente; por todo lo cual creemos que la Ciclosporina Neoral a dosis de 3 a 3,5 mg/kg/día utilizada por un lapso de 1 a 3 meses, en combinación con esteroides tópicos de mediana potencia, fluoxacilina, antihistamínicos y emolientes, en pacientes en edad pediátrica con dermatitis atópica severa, es capaz de "sacar" al paciente del brote severo permitiendo un control posterior adecuado con terapias convencionales, permitiendo una mejor calidad de vida al paciente y sus familiares todo ello favorecido por la evolución natural de la enfermedad.

En 7 años de experiencia no hemos tenido efectos secundarios de importancia, sólo los señalados anteriormente.

BIBLIOGRAFIA

1. Hanifin JM, Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (stockh) suppl 1980; 92:44-7.
2. Gupta AK, Brown MD, Ellis CN, et al: Cyclosporine in dermatology. J Am Acad. Dermatol, 1989; 21:1245-56.
3. Champion RH, Parish WE.: Atopic Dermatitis in: Champion RH, Burton JL, Ebling FJ. Textbook of Dermatology. 5 ed. Blackwell Scientific Publications. London, 1992; p:589-611.
4. González F, Milella O, Seivane D, et al: Cyclosporina sistémica en niños con dermatitis atópica severa. Dermatología Venezolana 1992; 30(1):7-10.
5. Guarneri B, Califano L, Cannavo SP, Vaccaro M.: Cyclosporine A treatment of severe atopic dermatitis in a child [letter]. Pediatr. Dermatol Jun 1994; 11(2):186.
6. Sowden JM, Berth-Dones J, Ross JS, et al.: Double-blind controlled, cross-over study of cyclosporine in adults with severe refractory atopic dermatitis. Lancet 1991; 338:137-40.

7. Van-Joost T, et al: Cyclosporine in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br-J-Dermatol*, May. 1994; 130(5):634-40.
8. Meinardi MM, Zonneveld IM, Boss JD.: Cyclosporine A: a new therapeutic modality in the treatment of severe atopic dermatitis. *Journal of Dermatological treatment (supply)* 1994; (5):S5-S7.
9. Valdimasson H.: Cyclosporin A: The mechanism of action. *Journal of dermatological treatment (supply)* 1994; (5): S11-S12.
10. Reymond jP, SteimerjL, Niederberger W.: On the dose dependency of Cyclosporin A absorption and disposition in healthy volunteers. *J. Pharmacokinetic Biopharm*, 1989; 16:331-53.
11. Kovarik JM, Mueller E, et al.: Bioequivalence of soft gelatin capsules and oral solution of a new cyclosporine formulation. *Pharmacotherapy* 1993; (13):613-7.
12. Witkamp L, Zonneveld IM.: Efficacy and tolerability of multiple dose SDZ IMM 125 in patients with severe psoriasis. *Br. J. Dermatol*, Jul. 1995; 133(1):95-103.
13. Van Joost T, Bos JD, Heule F.: Low-dose cyclosporine A in severe psoriasis. *Br. J. Dermatol* 1988; 118:183-90.
14. Merle C, Blanc D, Zultak M, Van Landuyt H, Drobacheff C, Laurent R.: Intractable epidermolysis bullosa acquisita: efficacy of cyclosporine A. *Dermatol*. 1990; 181(1):44-7.
15. Clement M, Ratnesar P, Thirumoorthy T, McGrath J, Black MM.: Epidermolysis bullosa acquisita - a case with upper airways obstruction requiring tracheostomy and responding to cyclosporine. *Clin. Exp. Dermatol*. Nov. 1993; 18(6):548-51.
16. Schmitt EC, Pigatto PD, Boneschi V, Bubola D, Finzi AF.: Pyoderma gangrenosum treated with low-dose cyclosporine [letter] *Br. J. Dermatol*. Feb. 1993; 128(2):230-1.
17. Kavanagh CM, Ross JS, Cronin E, Smith NP, Black MM.: Recalcitrant pyoderma gangrenosum -two cases successfully treated with cyclosporine A. *Clin. Exp. Dermatol*. jan. 992; 17(1):49-52.
18. Ross JS, Camp RD.: Cyclosporine A in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol*. jun. 1990; jun. 122 Suppl 36: P 41-5.
19. Van Joost T, Stolz E, Heule F.: Efficacy of low-dose cyclosporine in severe atopic skin disease. *Arch Dermatol*. 1987; 123:166-7.

FE DE ERRATA.

En el trabajo titulado ENFERMEDAD AMPOLLAR MIXTA. ESTUDIO DE 15 CASOS ENTRE 1978-1996 EN EL H.U.C. PROPOSICIÓN DE CRITERIOS DIAGNOSTICOS. Dres. Adriana Calebbota, María Luz Negrín D, Kryria Borelli C, Elena Muriel, Omaira C. de Camejo, Publicado en la revista DERMATOLOGIA VENEZOLANA Vol. 35 No. 2 Año 1997, por error de imprenta se omitió la Bibliografía de este trabajo. Se pide disculpas a los autores del citado trabajo científico que a continuación transcribimos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sander HM, Utz., MMP Peters, MS.: Bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis mixed bullous disease or coexistence of two separate entities *J. Cutan Pathol* 1989; 16:370-374.
2. Floden CH, Gentile H.: A Case clinically typical dermatitis herpetiformis (Duhning) presenting acantholysis. *Acta Derm Venerol*. 1955; 35:128-131.
3. Chorzelski T, Maciejowsky E., Jablonska S, et al.: Coexistence of pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1974; 109:849853.
4. Provost TH, Maize J, Ahmed A. et al.: Unusual subepidermal bullous diseases with immunologic features of bullous pemphigoid. *ArchDermatol*. 1979; 115:156-160.
5. Barranco V.: Mixed bullous disease. *Arch Dermatol*. 1974; 110:221-224.
6. Ackerman B. Limitations in the diagnosis of vesiculobullous diseases. *Am J. Dermatopathol*. 1983; 5:7-10.
7. Wood A.: Management of acquired bullous skin diseases. *N. Engl. J. Med*. 1995; 333:14751484.
8. Maize J. Provost T.: Value of immunofluorescent techniques in studies of bullous disease. *Am J. Dermatopathol*. 1983; 5:67-72.
9. Lazarova Z. Yancey K.: Reactivity of autoantibodies from patients with defined subepidermal bullous diseases against 1 mol/L salt-split skin. *J. AnAcad Dermatol*. 1996; 35:398-403.
10. Bystryjn JC, Hodak E, Gao SQ, Chuba JV, Amorosi EL.: A paraneoplastic mixed bullous disease associated with anti-skin antibodies and a B-cell lymphoma. *Arch dermatol* 1993; 129(7): 870-875.