

ESTUDIO ABIERTO SOBRE LA SEGURIDAD Y TOLERANCIA DE LA CICLOSPORINA MICROEMULSIONADA EN PACIENTES CON PSORIASIS SEVERA

Dra. Erika Páez C.¹
Dra. María E. Miquilarena S.²
Dra. Roraima Castellón L.³
Dra. Glenda Cortez de Castro⁴
Dr. Antonio Rondón Lugo⁵

Páez E, Miquilarena ME, Castellón R, Cortez G, Rondón A. **Estudio abierto sobre la seguridad y tolerancia de la ciclosporina microemulsionada en pacientes con psoriasis severa.** Derm Venez 1995; 33: 95-97

RESUMEN

Nueve pacientes con psoriasis severa fueron incluidos en un estudio abierto, no controlado, de 16 semanas de duración, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de nueva formulación de ciclosporina microemulsionada, con propiedades farmacocinéticas mejoradas, y establecer la dosis adecuada entre 2,5 a 5 mg/kg/día. La mejoría fue evaluada a través del método del PASI. Los siete pacientes que concluyeron el estudio presentaron una reducción del PASI mayor del 66% a las 16 semanas de tratamiento, 3 de los pacientes ameritaron incremento de la dosis a 4 mg/kg/día, el resto mantuvo la dosis de 2,5 mg/kg/día. Como efecto secundario sólo se evidenció elevación de la tensión arterial en uno de los pacientes, lo que ameritó reducción de un 25% de la dosis de ciclosporina. En este estudio presentamos nuestra experiencia con esta nueva formulación de ciclosporina como una buena alternativa en casos severos o recalcitrantes de psoriasis

Palabras claves: Psoriasis, Ciclosporina A, Inmunología

ABSTRACT

Nine patients with severe psoriasis were included in an open, non-controlled trial for a period of 16 weeks with the purpose of evaluating the efficacy and safety of Cyclosporine A microemulsion, a new Cyclosporine A formulation with improved pharmacokinetic properties, and to establish an adequate dose in a range of 2.5 to 5 mg/kg/day. Clinical improvement was evaluated through the PASI method. The seven patients that concluded the trial underwent a PASI reduction over 66% at the 16th week of treatment, 3 of them requiring a dose of 4 mg/kg/day, and others keeping dose at 2.5 mg/kg/day. As side effects, there was only elevation of BP in one patient, who required 25% reduction of the dosage.

We present in this study our experience with this new formulation of Cyclosporine A microemulsion as a good alternative in severe or recalcitrant psoriasis patients.

Key words: Psoriasis, Cyclosporine A, Immunologic

- 1 Adjunto Servicio Psoriasis. Instituto de Biomedicina, Caracas
- 2 Servicio de Dermatología Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas
- 3 Dermatólogo Egresado del Instituto de Biomedicina, Caracas
- 4 Servicio de Dermatología Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas
- 5 Jefe Sección Clínica, Instituto de Biomedicina, Caracas

INTRODUCCION

La ciclosporina A es un potente agente inmunosupresor que no sólo es aceptada en la profilaxis del rechazo de injertos sino que se ha utilizado como tratamiento en algunas enfermedades dermatológicas severas. La experiencia en psoriasis comenzó después de observar dramática mejoría de las lesiones

en piel de cuatro pacientes con artropatía psoriática. Posteriormente la eficacia de la ciclosporina administrada sistemáticamente en el tratamiento de la psoriasis severa y crónica fue comunicada en una serie de estudios a corto plazo abiertos,²³ controlados doble ciego^{4,5} y estudios realizados a largo plazos¹ cuyos resultados fueron sumamente alentadores en términos de eficacia, rapidez

de la mejoría y aceptabilidad por el paciente.

En la práctica, es manifiesto que la ciclosporina induce efectos secundarios, dosis y tiempo dependientes, de los cuales la nefrotoxicidad es probablemente el más severo y limitante en la psoriasis, ya que amerita tratamiento por períodos prolongados. Sin embargo, la mayoría de los estudios, demuestran que bajas dosis por períodos cortos son efectivos en mejorar en forma significativa las lesiones psoriáticas sin efectos secundarios importantes^{8,9,10}

El principal objetivo de nuestro estudio es evaluar la eficacia y seguridad de una nueva formulación de ciclosporina A microemulsionada, con propiedades farmacocinéticas mejoradas, que otorgan mayor absorción y biodisponibilidad, para la inducción de remisión en psoriasis en placa severa y encontrar la dosis adecuada entre 2,5 a 5 mg/kg/día.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio abierto, no controlado en 2 centros, que incluyó 10 pacientes (5 en cada uno de los centros) con edades comprendidas entre 18 y 60 años.

Selección de pacientes:

- Consentimiento firmado.
- Psoriasis severa.
- Resistencia a la terapia tópica rutinaria e indicación de terapia sistémica.
- Podían incluirse pacientes con terapia sistémica previa, como Puva, Metotrexate, o Retinoides.
- Podían incluirse pacientes con artritis psoriática.

Criterios de Exclusión

- Tratamiento con Puva, Metotrexate, o Retinoides en las 4 semanas previas a entrar al estudio. Pacientes que hayan recibido ciclosporina.

- Tratamiento tópico específico (excepto sustancias indiferentes como vaselina o formulaciones con Acido Salicílico no más de 10% y esteroides tópicos en caso de reactivación, dentro de la semana previa al ingreso al estudio.
- Creatinina o transaminasas por encima del límite normal.
- Hipertensión no controlada.
- Malignidad o historia de malignidad.
- Infección aguda no controlada, bacteriana, viral o fúngica.
- Embarazo o lactancia.
- Mujeres en edad reproductiva que no practiquen métodos apropiados de contracepción.
- Terapia concomitante con agentes potencialmente nefrotóxicos, y/o drogas que interactúan con la farmacocinética de la ciclosporina A (ketoconazol, macrólidos, fenitoina, fenobarbital, rifampicina, INH, carbamazepina, valproato de sodio).
- Terapia concomitante con agentes citostáticos, esteroides orales, Puva, UVB, Retinoides o Metotrexate.
- Insuficiencia cardiovascular o de la función cerebral relevante.
- Epilepsia.
- Abuso de drogas o de alcohol.

Evaluación y Seguimiento de los pacientes:

Se incluyeron inicialmente 9 pacientes, 4 pacientes de la consulta dermatológica del Hospital Militar Dr. Carlos Arévalo y 5 pacientes de la Unidad de Psoriasis del Instituto de Biomedicina. En un período comprendido entre Febrero y Julio del 94. Antes de iniciar el tratamiento a cada paciente se le realizó una historia y examen físico completo, examen de laboratorio (incluía hematología completa, úrea, creatinina, bilirrubina, transaminasas, fosfatasas alcalinas, potasio, orina).

Posteriormente el paciente era evaluado cada 2 semanas por un período de 16 semanas. En cada visita se realizaba, toma de tensión arterial, revisión de exámenes de laboratorio y se evaluó la severidad de la psoriasis, utilizando el método del PASI (Psoriasis Area and

Severity Index). Este constituye una determinación clínica del porcentaje del área del cuerpo afectado y la intensidad de las tres principales características de las lesiones psoriáticas: eritema, descamación e infiltración.

Dosis de Ciclosporina:

La dosis inicial fue de 2,5 mg/kg/día, dividida en dos tomas, si a la semana 6 el porcentaje de reducción del PASI no era igual o mayor del 33%, en relación al basal, se aumentaba la dosis a 4 mg/kg/día. A la semana 10 se determinó nuevamente el porcentaje de reducción del PASI, si no era igual o mayor del 66%, la dosis se aumentaba a 4 mg/kg/día, en aquellos pacientes que mantenían 2,5 mg/kg/día y 5 mg/kg/día en aquellos pacientes que recibían 4 mg/kg/día.

El único tratamiento adyuvante permitido fueron cremas y lociones lubricantes.

Definición del Exito:

El éxito del tratamiento fue definido como una reducción del PASI igual o mayor del 66% a la semana 16.

RESULTADOS

De los 9 pacientes incluidos en el estudio sólo 7 concluyeron el tratamiento a las 16 semanas. De los dos pacientes que no completaron el estudio, el paciente N° 4 abandonó la mediación a la semana 4 por escasa mejoría y el paciente N° 5 no acudió a la consulta a partir de la semana 10.

El resto de los pacientes que culminaron el estudio todos presentaron un porcentaje de reducción del PASI mayor del 66% a la semana 16 (Gráfico 1). Durante el estudio el paciente N° 6 ameritó aumento de la dosis (2,5 mg/kg/día a 4 mg/kg/día) ya que presentó un porcentaje de reducción del PASI menor del 33%. De igual forma los pacientes N° 3, 7 a la semana 10 no lograron un porcentaje de reducción del 66% se aumentó la dosis a 4 mg/kg/día. Ninguno de los pacientes ameritó dosis de 5 mg/kg/día.

Como efecto secundario encontramos elevación de las cifras de tensión arterial en el paciente N° 8, quien presentó cifras de tensión arterial diastólica mayor de 95 mg Hg, en dos formas, se indicó dieta e incluso tratamiento antihipertensivo, sin embargo, ameritó reducción del 25% de la dosis de ciclosporina A a partir de la semana 9. Otros pacientes N° 3, 5, 9 también mostraron cifras de tensión arterial diastólica mayor de 95 mm de Hg, que se controló con medidas generales (dieta) pero no ameritaron de la dosis de ciclosporina A.

Con relación a los exámenes de laboratorio no se observaron alteraciones en la Hematología, pruebas hepáticas, triglicéridos, electrolitos. Solamente el Paciente N° 3 reveló elevación de las cifras de creatinina en un 30% sobre la basal a la semana 10 al repetir el examen mostró valores normales, de igual forma el examen de orina mostró hematuria que tampoco se corroboró en las muestras sucesivas.

DISCUSION

El uso de la ciclosporina A constituye una alternativa adicional en el tratamiento de la psoriasis severa. Las dosis orales deben ser lo suficientemente bajas para solventar los problemas de toxicidad y a la vez mantener los niveles terapéuticos.

El preparado tradicional de la ciclosporina ha probado ser un agente inmunosupresor altamente efectivo y seguro. Sin embargo, cuando se administra oralmente se produce una amplia variabilidad inter e intra paciente en la biodisponibilidad de la ciclosporina. Se ha reportado que la biodisponibilidad promedio es aproximadamente 30%, los niveles sanguíneos en promedio puede variar 2,7 entre individuos y muestra 27% de variabilidad en el mismo paciente incluso en estado estable.^{11,2,13} La biodisponibilidad variable de ciclosporina se debe en gran medida a su naturaleza lipofílica (soluble en lípidos) y las sustancias lipofílicas no pueden ser absorbidas a menos que sean emulsificadas primero. La nueva formulación de ciclosporina

(microemulsión preconcentrada) contiene un surfactante, solventes lipofílicos e hidrofílicos y etanol, lo cual le confiere mayor biodisponibilidad y menor variabilidad de las propiedades farmacocinéticas.

En nuestro estudio con la nueva formulación, se logró que bajas dosis de ciclosporina, utilizada por períodos cortos (16 semanas) mejorara en forma significativa las lesiones en psoriasis severa, sin efectos secundarios importantes. La dosis mínima de 2,5 mg/kg/ día logró el éxito en 4 de los pacientes y con dosis de 4 mg/kg/día se obtuvo el éxito en 3 pacientes. A las 16 semanas los 7 pacientes habían alcanzado un porcentaje de reducción del PASI superior al 66% incluso aclaramiento total de las lesiones.

Los efectos secundarios observados con la ciclosporina A, también pueden ocurrir con la nueva formulación y además de la nefrotoxicidad e hipertensión arterial que son probablemente los más importantes; se describen: disfunción hepática, trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea), hipertrofia gingival, cefalea, parestesis, convulsiones, hipercalcemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, aumento de peso, calambres musculares, debilidad muscular, miopatía, dismenorrea, amenorrea, erupciones, aumento de la susceptibilidad de infecciones, trombocitopenia, anemia hemolítica).

A pesar de los efectos secundarios descritos con la ciclosporina, en nuestro estudio ningún paciente manifestó algún efecto secundario y durante las evaluaciones clínicas sólo se evidenció hipertensión arterial (en un paciente), sin alteraciones significativas en los exámenes de laboratorio.

Como sucede con otros tratamientos la enfermedad tiende a recurrir al omitir el medicamento, por este motivo lo ideal es usar una dosis de mantenimiento que esté dentro de un rango terapéutico adecuado.

En conclusión consideramos que la nueva formulación de ciclosporina es

una droga eficaz en el tratamiento de la Psoriasis Severa y recalcitrante, a corto plazo, con menos efectos secundarios y muy buena tolerancia.

REFERENCIAS

1. Mueller W, Herrman BÑ. Ciclosporine for psoriasis. *N Engl J Med.* 1979; 301: 555.
2. Harper JL, Keat ACS, Stughton RCD. Cyclosporin for psoriasis. *Lancet II.* 1984; 981-2
3. Van Joost TH, Heule F, Stolz E, et al. Short-term use of cyclosporin A in severe psoriasis. *Br. J Dermatol.* 1986; 114: 615-620
4. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al. Cyclosporin improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA.* 1986; 256: 3110-6.
5. Van Joost TH, Bos JD, Heule F, et al. Low-dose cyclosporin A in severe psoriasis: a double-blind study. *Br. J Dermatol.* 1988; 118: 183-190.
6. Griffiths GEM, Powles AV, McFaden J, et al. Long-term cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol.* 1989; 120: 253-260.
7. Powles AV, Baker BS, Valdimarsson H, et al. Four years of experience with cyclosporin A for psoriasis. *Br J Dermatol* 122 (Suppl) 1990: 13-19.
8. Picascia DD, Garden JM, Freinkel RK, et al: treatment of resistant severe psoriasis with systemic cyclosporin. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17:408-414.
9. Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A, et al. Effectiveness of cyclosporin treatment in severe psoriasis: a clinical and immunologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21: 91-7.
10. Mandel S, Weis E, Rondon AJ. Ciclosporina en psoriasis. *Dermatología Venezolana.* 1992; 30: 11-15.
11. Kovarik JM, Mueller EA, Johnston A, et al. Bioequivalence of Gelatin and Oral Solution of a New Cyclosporine formulation. *Pharmacotherapy.* 1993; 13: 613-617.
12. Ptachinski RJ, Venkataramanan R, Burckart GJ. Clinical Pharmacokinetics of cyclosporin. *Clin Pharmacokinetic.* 1986; 11: 107-132.
13. Kahan BD. Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation.* 1985; 40: 457-476.