
*Trabajo Presentado en el
V Congreso Venezolano de Dermatología,
Caracas, Noviembre de 1991*

CICLOSPORINA EN PSORIASIS

**Dra. Susana Mandel M.*
Dr. Eduardo Weiss C.**
Dr. Antonio J. Rondón L.*****

Mandel S, Weiss E, Rondón A: Ciclosporina en psoriasis. *Dermatología Venezolana* 30: 11-15, 1992.

RESUMEN

Diecinueve pacientes con psoriasis severa fueron incluidos en un estudio abierto, no controlado, de 26 semanas de duración, cuyo objetivo fue determinar la dosis de ciclosporina necesaria para inducir la remisión de esta enfermedad. Catorce pacientes concluyeron las 18 semanas de tratamiento/ La mejoría clínica fue evaluada utilizando el método PASI- Once de estos catorce pacientes (78,6%) presentaron una reducción del PASI mayor del 66% a las 18 semanas. De estos 11 pacientes en los cuales el tratamiento fue exitoso, nueve (81,8%) requirieron una dosis diaria de 2,5 mg/kg. uno (9,1%) requirió 4 mg/kg./día y uno (9,1%) 5 mg/Kg./día.

Los efectos secundarios ameritaron la exclusión de dos pacientes. Entre los efectos secundarios, la gastritis fue el más frecuente. También se presentaron casos de

fotosensibilización, candidiasis, amigdalitis bacteriana, foliculitis, furunculosis, hipertensión arterial, y erupción acneiforme.

SUMMARY

Nineteen patients with severe psoriasis were included in an open no controlled study of 26 weeks duration. The purpose was to determine the necessary dose of cyclosporine to induce disease remission. 14 patients completed 18 weeks of treatment Clinical improvement was evaluated using the PASI method. 11 of those 14 patients (78,6%) reduced the PASI greater than 66% at the 18 weeks. In the eleven patients with successful response, nine (81,8%) required a daily dose of 2,5 mg/kg, one (9,1%) 4 mg/kg/d, and the other one (9,1%) 5 mg/kg/d. Two patients were excluded because of drug side effects. Gastritis was the most frequent It was also registered: Photosensitivity, candidiasis, bacterial tonsillitis and acneiform eruption.

Palabras Claves: Ciclosporina, Psoriasis

* Residente del Postgrado de Dermatología, Instituto de Biomedicina.

** Adjunto al Servicio de Dermatología: Consulta de Psoriasis y Fototerapia, Instituto de Biomedicina.

*** Adjunto al Servicio de Dermatología. Jefe Encargado de la Sección Clínica, Instituto de Biomedicina.

INTRODUCCIÓN

La ciclosporina (CyA) inicialmente desarrollada como un agente antifúngico, es un undecapéptido cíclico derivado de dos especies de hongos, el *Tolipocladium inflatum* gams y el *Cylindrocarpon lucidum*; recientemente la CyA para uso farmacológico es derivada sólo del primero. El principal efecto de la droga es sobre la respuesta inmune mediada por células, probablemente inhibiendo la proliferación clonal de los linfocitos T ayudadores inducida por la estimulación antigénica.

Desde 1978 es usado como droga inmunosupresora en la profilaxis del rechazo de injertos. Su uso en la psoriasis comenzó después de observar la dramática mejoría de las lesiones de piel en cuatro pacientes con artropatía psoriática, en los cuales se usó la CyA para el tratamiento de la artritis.¹ Posteriormente la eficacia de la CyA administrada sistemáticamente en el tratamiento de la psoriasis severa y crónica fue confirmada en otros estudios a corto plazo (hasta 4 meses) abiertos,^{2,7} y controlados doble ciego;^{8,9} y en estudios realizados a largo plazo.^{10,11}

Debido a que los efectos secundarios producidos por la CyA son dosis dependientes, la mayoría de los estudios se han concentrado en el uso de dosis bajas.^{2,7,8}

En este estudio abierto se determinó la efectividad de dosis bajas de CyA oral en 14 pacientes con psoriasis severa.

MATERIALES Y MÉTODOS DISEÑO DEL TRABAJO

Se realizó un estudio abierto, no controlado, cuyo objetivo principal fue hallar la dosis de ciclosporina con respecto a eficacia, seguridad y tolerabilidad, necesaria para inducir la remisión de la psoriasis severa, crónica e incapacitante.

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Criterios de inclusión:

1.- Pacientes con psoriasis severa,

incapacitante.

- 2.- Edades comprendidas entre 18 y 60 años.
- 3.- Pacientes resistentes a la terapia tópica y con indicación de una terapéutica sistémica.

Criterios de exclusión:

- 1.- Tratamiento con retinoides, PUVA, o metotrexate en las últimas cuatro semanas.
- 2.- Tratamiento tópico específico en la última semana (esteroides, ácido salicílico en concentraciones mayores del 10%, etc.).
- 3.- Valores anormales de creatinina, potasio, enzimas hepáticas.
- 4.- Hipertensión arterial (diastólica mayor de 95 mm Hg después de 5 minutos en posición sentada). Pacientes con hipertensión controlada médicamente podían ser incluidos.
- 5.- Malignidad o historia de la misma, incluyendo cáncer de piel.
- 6.- Infecciones agudas no controladas bacterianas, virales o micóticas.
- 7.- Embarazo o lactancia.
- 8.- Mujeres en edad fértil sin concepción adecuada o en las cuales la concepción no podía ser excluida. Las mujeres en edad fértil debían firmar una constancia donde aseguraban un método anticonceptivo adecuado y que fueron informadas sobre los riesgos de un embarazo.
- 9.- Tratamiento concomitante con drogas nefrotóxicas (ej. aminoglucósidos), y drogas que se sabe interactúan con la CyA (ketconazol, macrólidos, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, INH, carbamacepina, valproato sódico).
- 10.- Tratamiento concomitante con drogas citostáticas, esteroides sistémicos, PUVA, UVB o retinoides.
- 11.- Trastornos importantes de la función cardiovascular o cerebral.
- 12.- Epilepsia.

13.- Abuso de drogas o alcohol.

14.- Síndrome de mal absorción.

Evaluación y seguimiento de los pacientes:

Se incluyeron inicialmente 19 pacientes de la consulta de psoriasis del Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas en el período comprendido entre febrero y julio de 1991. Antes de comenzar el tratamiento (semana 0) se hizo un examen físico completo con toma de tensión arterial y se realizaron exámenes de laboratorio que incluyeron una hematología completa, urea, creatinina, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, potasio y orina. El paciente fue evaluado cada 2 semanas hasta la semana 8, posteriormente a la semana 12, luego cada 2 semanas hasta la semana 18 cuando se omitió la droga. Posteriormente fue evaluado cada 4 semanas hasta la semana 26.

En cada consulta se midió la tensión arterial y se revisaron los exámenes de laboratorio que variaban de acuerdo a la semana de tratamiento. Los niveles de ciclosporina se determinaron al finalizar la segunda y la cuarta semana de tratamiento.

Evaluación de la severidad de la psoriasis:

La evaluación de la severidad de la psoriasis fue realizada por el mismo observador en todos los pacientes utilizando el método 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. Cada síntoma es registrado como ausente (=0), leve (=1), moderado (=2) o severo (=3). El área afectada es estimada y registrada dentro de un rango de 0% (=0), menos del 10% (=1), del 10% a menos del 30% (=2), del 30% a menos del 50% (=3), del 50% a menos del 70% (=4), del 70% a menos del 90% (=5) hasta 90 a 100% (=6).

Las determinaciones se hacen en forma separada en 4 diferentes áreas del cuerpo (cabeza, tronco, miembros superiores e inferiores) a cada una de las cuales se les da un porcentaje diferente de importancia en el resultado final determinado por una constante preestablecida (cabeza: 0,1; tronco: 0,3; miembros superiores: 0,2; y miembros inferiores: 0,4).

Para cada área, la sumatoria de la intensidad de las tres características antes mencionadas se multiplica por el área afectada y el total se multiplica por la constante correspondiente (Figura N° 1). El PASI final es la sumatoria de los 4 PASI individuales.

El PASI era realizado en cada consulta.

Figura N° 1

Determinación del PASI para la cabeza.

CABEZA

ERITEMA	—
INFI LTRACION	—
DESCAMACION	—
SUMA	—
x AREA	—
=	—
X 0.1 =	—

De la misma manera se hace para el tronco, extremidades superiores e inferiores. El PASI final es la suma de los 4 PASI individuales.

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 (Figura N° 2) no era igual o mayor del 33%, se aumentaba la dosis a 4 mg/Kg./día. A la semana 12 se determinó nuevamente el % 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 no requirieron aumento de la dosis en la semana 6, y a 5 mg/Kg./ día en aquellos que recibían 4 mg/

Figura N° 2

Determinación del porcentaje de reducción del PASI.

$$= \frac{\text{PASI SEMANA 0} - \text{PASI SEMANA (6,12 o 18)}}{\text{PASI SEMANA 0}}$$

Kg/día previamente. Por lo tanto la máxima dosis recibida fue de 5 mg/Kg./día.

El único tratamiento adyuvante permitido fueron cremas y lociones lubricantes.

Definición de éxito

El éxito del tratamiento fue definido como una reducción del PASI igual o mayor del 66% a la semana 18.

RESULTADOS

De los 19 pacientes incluidos inicialmente en el estudio (Tabla N° 1 y 3), 14 concluyeron las 18 semanas de tratamiento. De los 5 pacientes

que no completaron el tratamiento, uno (N° 5) se excluyó antes de comenzar por enfermedad concomitante; un paciente (N° 10) llegó a las 4 semanas logrando una disminución del PASI del 30% pero se excluyó porque interrumpió el tratamiento por 2 meses; 2 pacientes llegaron hasta la semana 12 (N° 7 y N° 11) y uno a la 14 (N° 19). De los pacientes que llegaron a la semana 12, uno se excluyó por varios efectos secundarios y a falta de mejoría, y el otro por deseo del paciente. El paciente que cumplió sólo 14 semanas de tratamiento se excluyó por elevación de las cifras de tensión arterial así como a una primoconvulsión.

Tabla N° 1

Edad, sexo de los pacientes y tiempo de evolución de la enfermedad.

Pcte.	edad	sexo	evol/años
1	26	F	17
2	52	M	6
3	47	M	10
4	46	M	12
5	30	F	8
6	20	F	10
7	45	F	5
8	28	F	5
9	54	M	5
10	27	M	3
11	18	M	14
12	50	M	8
13	51	M	13
14	34	M	24
15	35	M	4
16	50	M	31
17	56	M	11
18	35	F	16
19	56	M	31

Tabla N° 3

PASI (Semana 0, 6, 12 y 18) y % de reducción del PASI (semana 6, 12 y 18).

Pcte	Sem 0		Sem 6		Sem 12		Sem 18	
	PASI	PASI	% mej	PASI	% mej	PASI	% mej	
1	41,4	21,9	47,1	18,2	56	6,1	85,3	
2	39	2,3	94	1,8	95	0	100	
3	21,9	1,8	91,7	0	100	0	100	
4	32,9	19,6	40,4	23,8	27,3	10,4	68,3	
5								
6	26,4	12	54,5	0	100	2,1	92	
7	18,3	11,8	35,6	19,1	0			
8	39,3	25,3	35,6	39,6	0	33,6	14,5	
9	31,8	0,9	97,2	0	100	0	100	
10	54,9							
11	48,6 e	34	30	31,8	34,5			
12	43,9	13,9	69	6,8	84,5	6	86,3	
13	50	35	30	33,3	33,4	14	72	
14	38,8	23,2	40,2	29	25,2	15	61,3	
15	41,5	35,6	14,2	29	30,1	17	59	
16	57,1 e	24,6	56,9	15,9	72,2	19,2	66	
17	38	19,4	48,9	2,5	93,4	0	100	
18	34,3	5,1	85,1	2,1	93,8	2,7	92,1	
19	47,2	7,3	84,5	4,8	89,8			

De los 14 pacientes que se incluyeron en el análisis final, 4 eran mujeres y 10 eran hombres. La edad osciló entre los 20 y 56 años (x: 42,7 años). El tiempo de evolución de la psoriasis fue de un promedio de 12,3 años (Tabla N° 2).

Tabla N° 2

Sexo, edad y tiempo de evolución de los 14 pacientes que concluyeron las 18 semanas de tratamiento

Sexo: F: 4; M: 10
 Edad: Rango: 20 - 56 a, x: 41,7 a
 Tiempo de evolución: Rango: 3-31;
 x: 12.3 años

El PASI inicial osciló entre 21,951,1 con un promedio de 38,3. A las 6 semanas el rango del PASI estuvo entre 0,9 - 35,6 (x: 17,1, que representó una reducción promedio del PASI de un 57,5%). En este momento, sólo 2 pacientes (N° 13 y

N° 15) requirieron un aumento de la dosis. A la semana 12 el rango del PASI osciló entre 0-39,6 correspondiente a una reducción promedio del 65,1% con respecto al PASI inicial. Cuatro pacientes disminuyeron su PASI a 0. A 6 pacientes se les tuvo que aumentar la dosis; a 4 de ellos (N° 1, 4, 8, 14), a 4 mg/kg/día, y a 2 de ellos (N° 13 y N° 15) a 5 mg/kg/día. Al finalizar la semana 18 el PASI osciló entre 0-

33,6, con un promedio de reducción del 78,3% con respecto al PASI inicial (Tabla N° 4). Según la definición de éxito (ver arriba), el tratamiento se consideró exitoso en 11 pacientes (78,6%), y fracasó en tres pacientes (23,4%). De los 11 pacientes en los cuales el tratamiento fue exitoso, 9 pacientes (81,8%) requirieron 2,5 mg/kg/día, un paciente (9,1%) 4 mg/kg/día y un paciente (9,1%) 5 mg/kg/día (Tabla N° 5).

Tabla N° 5

Eficacia del tratamiento Dosis requeridas

Exito: 11/14 pacientes (78,6%)
 Dosis: 9/11 2,5 mg/kg/día (81,8%)
 1/11 4 mg/kg/día (9,1%)
 1/11 5 mg/kg/día (9,1%)

Los efectos secundarios (Tabla N° 6) ameritaron la exclusión de 2 pacientes de los 19 que iniciaron el tratamiento. Uno de ellos presentó gastritis severa, fotosensibilización, y un furúnculo en el conducto auditivo externo. El otro que había evolucionado muy satisfactoriamente y que a las 14 semanas había reducido su PASI en un 93,2%, presentó una elevación de la tensión arterial diastólica a 110 mm Hg y concomitantemente una primoconvulsión. La resonancia magnética nuclear reveló un LOE que está en estudio. El paciente era hipertenso, pero su hipertensión estaba controlada médicamente al inicio del estudio.

Tabla N° 4

Rango y promedio del PASI en las semanas 0, 6, 12 y 18; y promedio del % de reducción del PASI en las semanas, 6, 12 y 18, de los 14 pacientes que concluyeron las 18 semanas de tratamiento

PASI Semana 0. Rango: 21,9 - 57,1	X: 38,3
PASI Semana 6. Rango: 0,9- 35,6	X: 17,1. X % reducción: 57,5 %
PASI Semana 12. Rango: 0- 39,6	X: 14,4. X % reducción: 65,1
PASI Semana 18. Rango: 0- 33,6	X: 9. X % reducción: 78,3

Tabla N° 6

Efectos secundarios en los 19 pacientes que iniciaron el estudio	
GASTRITIS:	4 casos
FOTOSENSIBILIZACION:	2 casos
FOLICULITIS FURUNCULOSIS:	3 casos
CANDIDIASIS:	1 caso
HIPERTENSION ARTERIAL:	1 caso
LOE CEREBRAL:	1 caso?
ACNE:	1 caso

Entre los pacientes que concluyeron las 18 semanas de tratamiento (Tabla N° 6), el efecto secundario más frecuente fue la gastritis la cual se presentó en 3 casos; en 2 de ellos el síntoma fue epigastralgia y en un caso se asociaron vómitos severos. Estos síntomas mejoraron con antiácidos, antieméticos y espasmolíticos.

Una paciente presentó eritema y descamación de la cara, posterior a la exposición solar lo que se interpretó como fotosensibilización. Un paciente tuvo una candidiasis axilar en la semana 16 que cedió con imidazólicos tópicos. Hubo 2 casos de foliculitis; uno ameritó antibióticos sistémicos y el otro antibióticos tópicos. Una paciente presentó una amigdalitis severa que coincidió con un empeoramiento de la psoriasis; esta paciente estaba entre los 3 en los cuales el tratamiento fracasó. Hubo un caso de erupción acneiforme.

En ningún caso hubo elevación significativa de la creatinina, potasio, transaminasas ni de la fosfatasa alcalina.

Los niveles en sangre de ciclosporina no se correlacionaron con la mejoría clínica. En dos de los pacientes que lograron un aclaramiento total de la lesiones, los

niveles de ciclosporina estuvieron por debajo del rango terapéutico; y en uno de los tres pacientes en los que el tratamiento fracasó estos niveles estuvieron dentro de los límites del rango terapéutico.

DISCUSION

Este estudio demuestra que bajas dosis de CyA utilizadas por plazos cortos, son efectivas en mejorar de una forma significativa las lesiones de Psoriasis severa sin efectos secundarios importantes. Once de los 14 pacientes que concluyeron las 18 semanas de tratamiento redujeron el PASI en un promedio de 78,3% a las 18 semanas; en cuatro de ellos hubo un aclaramiento total de las lesiones. A las 6 semanas el % de reducción de la severidad clínica (PASI) fue de un 57,5%.

La dosis mínima utilizada (2,5 mg/kg/día) fue suficiente para lograr el éxito en 9 de los 11 pacientes (81,8%), uno de ellos tenía una eritrodermia psoriática. Los estudios iniciales realizados con dosis altas de 14 mg/kg/día (dosis de trasplante) mostraron que mejorías significativas (reducción del PASI mayor del 75%) pueden lograrse, en 2 semanas. Sin embargo, en forma similar a lo conseguido por nosotros, estudios realizados con bajas dosis indican mejorías significativas entre las 7 y 8 semanas de uso de 3 mg/kg/día de CyA.^{2,7}

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 es decir, que logre una mejoría sin producir efectos secundarios importantes.

En conclusión consideramos a la ciclosporina como una droga más en

el tratamiento de la psoriasis severa y recalcitrante. Esta, debe ser utilizada con cuidado y a bajas dosis debido a sus potenciales efectos secundarios conocidos y no conocidos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mueller W, Herrmann B: Cyclosporine for psoriasis. *N Engl J Med* 301: 555, 1979.
- 2.- Harper JL, Keat ACS, Staughton RCD: Cyclosporin for psoriasis. *Lancet* II 981-2, 1984.
- 3.- Van Joost TH, Eule F, Stolz E, et al: Short-term use of cyclosporin A in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 114: 615-620, 1986.
- 4.- Marks JM: Cyclosporin A treatment for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 115: 745-6, 1986.
- 5.- Wentzell JM, Baughman RD, O'Connor GT, et al: Cyclosporin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 123: 163-5, 1987.
- 6.- Picascia DD, Garden JM, Freinkel RK, et al: Treatment of resistant severe psoriasis with systemic cyclosporin. *J Am Acad Dermatol* 17: 408414, 1987.
- 7.- Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A, et al: Effectiveness of cyclosporin treatment in severe psoriasis: a clinical and immunologic study. *J Am Acad Dermatol* 21: 91-7, 1989.
- 8.- Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al: Cyclosporin improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA* 256: 3110-6, 1986.
- 9.- Van Joost TH, Bos JD, Heule F, et al: Low-dose cyclosporin A in severe psoriasis: a double-blind study. *Br J Dermatol* 118: 183-190, 1988.
- 10.- Griffiths CEM, Powles AV, McFaden J, et al: Long-term cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol* 120: 253260, 1989.
- 11.- Powles AV, Baker BS, Valdimarsson H, Hulme B, Fry L: Four years of experience with cyclosporin A for psoriasis. *Br J Dermatol* 122 (Supp): 13-19, 1990.