

CICLOSPORINA EN PSORIASIS *

Dra. Glenda Cortéz de Castro
Dra. María E. Miquilarena***
Dr. Antonio Pacheco***
Dr. Juan Morantes***
Dra. Iliana Maldonado****
Dra. Rosa Beleña******

Cortés G, Miquilarena M, Pacheco Morantes J, Maldonado I, Beleña R: **Ciclosporina en psoriasis**. Dermatología Venezolana 30: 16-19, 1992.

RESUMEN

Diez pacientes con diagnóstico clínico e histológico de Psoriasis fueron tratados con Ciclosporina oral a dosis de mg/kg/día. Una respuesta excelente fue encontrada en 77,7% al primer mes de tratamiento. Presentamos nuestra experiencia con esta droga y proponemos a la Ciclosporina como terapia alterna en casos seleccionados de Psoriasis.

SUMMARY

Ten patients with clinical and histologic diagnoses of Psoriasis Acre treated with Cyclosporine on doses of 5 mg/kg/day. An excellent response was found in 77,7% at the first month of therapy.

We present our experience with this drug and we propose the use of Cyclosporine as an alternative therapy in selected cases of Psoriasis.

Palabras Claves: Psoriasis, Linfocitos T ayudadores, Ciclosporina

INTRODUCCION

La administración oral de la Ciclosporina no sólo es aceptada como clave en la medicina de trasplantes, sino que ha sido efectiva en la remisión de las lesiones de Psoriasis severa.^{1,2,3,4,5,6}

En la Psoriasis, múltiples anomalías inmunológicas y no inmunológicas se superponen. Aunque el evento primario no ha sido definido, la activación y secreción de linfoquinas que inducen la actividad de los linfocitos T ayudadores-inductores (CD4-T4), juega un papel primordial.^{7,8,9}

Sin duda, la gran efectividad de la Ciclosporina A en el aclaramiento de la piel psoriática confirma esta hipótesis, ya que la droga es un conocido inhibidor de los pasos iniciales de la activación de los linfocitos T ayudadores-inductores,

inhibiendo la producción de Interleuquina 2 (IL-2) por parte de estos linfocitos. Inhibe además la producción de otras linfoquinas: (IL-1), Interferón, factor activador de macrófagos, de esta forma impide el reclutamiento de las células T supresoras-citotóxicas (CD8-T8) y bloquea el mecanismo efector de la inflamación aunque no tiene efecto directo sobre macrófagos o granulocitos ni sobre la proliferación de los queratinocitos epidérmicos.^{8,10,11}

La droga tiene una tasa de absorción variable, los niveles máximos se alcanzan a las 6 horas. Po-

* Trabajo realizado en el Departamento de Dermatología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas.
** Primer Adjunto Departamento de Dermatología.
*** Médico Adjunto Departamento de Dermatología.
**** Médico Residente Departamento de Dermatología.

see una vida media plasmática de aproximadamente 19 horas. El metabolismo se realiza predominantemente por la enzima Citocromo P-450 hepática y sólo el 6% se excreta inalterado en la orina.¹¹

En la práctica clínica, sin embargo, es manifiesto que la droga induce efectos secundarios dosis y tiempo dependientes, de los cuales la nefrotoxicidad es probablemente el más severo lo cual es un hecho limitante en el tratamiento de condiciones dermatológicas que deben ser tratadas de por vida como la psoriasis. En la mayoría de los casos la función renal regresa a lo normal al suspender o disminuir la droga, sin embargo, un pequeño número de pacientes desarrolla fibrosis intersticial con daño renal irreversible.^{10,12,13,14,15,16}

Luego de realizar un balance entre la eficacia clínica y los efectos secundarios de una monoterapia con Ciclosporina, tratamos un grupo de 10 pacientes con Psoriasis recalcitrante por un período de 4 meses. A continuación presentamos nuestra experiencia.

MATERIAL Y METODOS

Diez pacientes, 60% del sexo femenino y 40% del sexo masculino, con edades comprendidas entre 38 y 67 años (media de 45) con diagnóstico clínico e histológico de Psoriasis fueron incluidos en el protocolo. El 90% presentaba Psoriasis en placa recalcitrante y un 10% Psoriasis palmo-plantar. La duración media de la enfermedad fue de 16 años. 70% había recibido como tratamiento único o combinado esteroides tópicos, 30% había recibido otras modalidades terapéuticas (UVA, PUVA, Metotrexate, Retinoides, Antralina, Ultrasonido).

Condiciones para inclusión en el protocolo:

- 1.- Psoriasis recalcitrante diagnosticada por biopsia.
- 2.- Afectación de más del 30% de la superficie corporal calculada según la regla de los 9.

- 3.- Ausencia de enfermedades renales y/o hepáticas.
- 4.- Hipertensión arterial controlada.
- 5.- Ausencia de enfermedades agudas o crónicas intercurrentes.
- 6.- Ausencia de administración de drogas nefrotóxicas o que pudiesen afectar los niveles de la droga.
- 7.- Uso de método anticonceptivo eficaz en las mujeres.
- 8.- Consentimiento del paciente.

Se realizó historia clínica completa, toma de tensión arterial, peso, cálculo de la superficie corporal afectada según la regla de los 9, fotografía en la primera consulta. Laboratorio al inicio: hematología completa, plaquetas, pruebas hepáticas, glicemia, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, electrolitos: sodio, potasio, magnesio, orina, determinación de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica por radioinmunoensayo en tres pacientes.

Evaluación clínica por el mismo observador la primera semana y cada quince días el resto de los meses. Laboratorio: urea y creatinina cada quince días, subpoblaciones linfocitarias y niveles de ciclosporina en sangre total al primer mes. Laboratorio completo como al inicio al primer mes. Controles fotográficos: en cada evaluación clínica.

Se administró Ciclosporina solución bebible en vehículo de aceite de oliva y glicérido polioxietilado con 100 mg/cc. La dosis fue de 5 mg/kg/día en dos dosis. Esta dosis se disminuyó en 0,5 mg/kg/día cada 15 días al notar aclaramiento de las lesiones o si el tratamiento era mayor de 2 meses y existía respuesta buena.

Al comenzar a disminuir la dosis se introdujo aceite de pescado 500 mgs TID. El tratamiento tópico consistía en emolientes y lubricantes.

RESULTADOS

Nueve pacientes completaron el estudio que duró cuatro meses. Un paciente fue excluido por ausencia de respuesta clínica y bajos niveles de la droga, tomaba Difenilhidantoina por Epilepsia Gran Mal. Los efectos secundarios observados fueron: Hipertensión arterial en 50% (diastólica igual a 90 mm Hg en algún momento del estudio, se excluyen los hipertensos antes del tratamiento), sensación de calor en 20%, astenia en 20%, hirsutismo en 20%, cefalea, pirosis, adormecimiento peribucal, edema de manos y pies, periodontitis, somnolencia cada uno con 10%. Excepto el hirsutismo y la astenia que se presentaron tardíamente, el resto de los efectos secundarios fueron precoces y transitorios. (Cuadro Nº 1)

Cuadro Nº 1

Ciclosporina en Psoriasis Efectos Secundarios

Hipertensión arterial	*	50%
Sensación de calor	**	20%
Hirsutismo	***	20%
Cefalea	**	10%
Astenia		20%
Pirosis		10%
Adormecimiento peribucal		10%
Edema de manos y pies		10%
Periodontitis	**	10%
Somnolencia		10%

*Diastólica = 90 en algún momento del estudio, se excluyen hipertensos antes del tratamiento.

**Al inicio - transitorios

***Tardíos

El 30% presentó elevación de las cifras de Urea, no así de la Creatinina; 20% presentó elevación del potasio y 100% tuvo hipomagnesemia (esta determinación se hizo en 4 pacientes). No se apreció alteración en los demás parámetros de laboratorio.

Se observó aumento de los linfocitos T ayudadores en 2 pacientes y disminución en uno. El índice T4/T8 aumentó en 2 pacientes.

Los niveles de la droga oscilaron entre 106,4 y 241,8 con respuesta buena o excelente.

La respuesta clínica fue clasificada como Excelente cuando había aclaramiento del 100% y Buena cuando había mejoría del 50 - 99% a los 30 días de terapia. El 77,7% tuvo respuesta Excelente y un 22,3% respuesta Buena. (Cuadro N° 2 y Fotos 1, 2, 3, 4).

Cuadro N° 2		
Respuesta Clínica		
Mejoría	# Pacientes	Días
Excelente (100%)	7 (77.7 %)	30
Buena (50-99%)	2 (22.3 %)	30



Foto N° 1: Psoriasis en placa. Semana 0.



Foto N° 3: Psoriasis palmo-plantar. Semana 0.

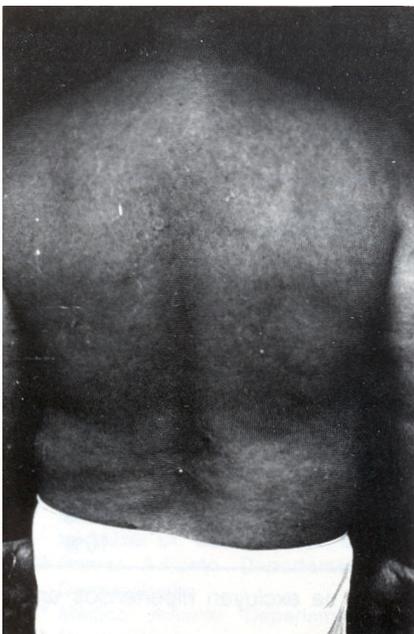


Foto N° 2: Psoriasis en placa, el mismo paciente. Semana 4.



Foto N° 4: Psoriasis palmo-plantar, el mismo paciente. Semana 4.

Un paciente tuvo recaída del 100% a las 24 horas de omitir la droga (psoriasis palmo-plantar). El resto tuvo mínima o ninguna recaída con dosis entre 2 y 4 mg/kg/día.

CONCLUSIONES

Indudablemente el tratamiento de la Psoriasis severa ha entrado en una nueva era con la introducción de la Ciclosporina A. Su uso sistémico está asociado con efectos secundarios dosis y tiempo dependientes, de los cuales la nefrotoxicidad es quizás el más importante. 10,13,14,15,16,17

Las dosis orales de ciclosporina para el tratamiento de los casos severos de Psoriasis deben ser lo suficientemente bajas para solventar los problemas de toxicidad manteniendo los niveles terapéuticos a través del monitoreo de la droga y considerando los factores de riesgo de cada paciente en particular. 18,19,20,21,22

El desarrollo de un modelo realizable para predecir la dosificación correcta en cada paciente individual es obstaculizada por la absorción variable en el intestino y una sensibilidad altamente variable de los linfocitos T ayudadores-inductores y las células dendríticas a la droga. 19,21

Creemos que la ciclosporina puede proveer un tratamiento efectivo en Psoriasis, por lo menos a corto plazo, obviando el significativo costo de la droga. La nefrotoxicidad puede no ser un problema frecuente al menos cuando se administra en corto tiempo y a bajas dosis diferentes a las utilizadas en trasplantes como observamos en este estudio donde no hubo elevación de las cifras de creatinina. En nuestra experiencia, la reinstauración de otros regímenes terapéuticos previamente usados, puede ser de éxito una vez obtenido aclaramiento de la psoriasis con ciclosporina. En nuestro estudio introdujimos aceite de pescado al

comenzar a disminuir la dosis de la droga con una doble finalidad: alargar el tiempo de recaída y disminuir el riesgo de nefrotoxicidad, de esta forma se puede descontinuar la droga evitando las complicaciones de la terapia a largo plazo y se obtienen remisiones más largas.²²

El progreso del conocimiento del fenómeno inmunológico de la psoriasis y el conocimiento de las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de la ciclosporina A, permitirá el desarrollo futuro de tratamientos con la intención de reducir los efectos secundarios y quizás establecer una dosis mínima de mantenimiento con esta droga única y efectiva en el tratamiento de la psoriasis.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Van Joost TH, Heule F, Stolz E, et al: Short term use of cyclosporin A in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 114: 615-620, 1986.
- 2.- Marks JM: Cyclosporin A treatment for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 115: 745-746, 1986.
- 3.- Wentzell JM, Baughman RD, O'Connor GT, et al: Cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 123: 163-165, 1987.
- 4.- Picascia DD, Garden JM, Freinkel L, et al: Treatment of resistant psoriasis with systemic Cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 17: 408-414, 1987.
- 5.- Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A, et al: Effectiveness of cyclosporine treatment in severe psoriasis: a clinical immunologic study. *J Am Acad Dermatol* 21: 91-97, 1989.
- 6.- Higgins E, et al: Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol* 121: 71-74, 1989.
- 7.- Sasaki T, Ikezawa A, Nakajima H: Treatment of severe psoriasis with low dose cyclosporin A and the effect on the helper suppressor T cell ratio in peripheral blood. *J Dermatol* 15: 460-86, 1988.
- 8.- Baker BS, Swain AF, Valdimarsson H, et al: T-cell subpopulations in the blood and skin of patients with

- psoriasis. *Br J Dermatol* 110: 37-44, 1984.
- 9.- Motley RJ, et al: Mechanisms of cyclosporine A inhibition of antigen-presenting activity in uninvolved and lesional psoriatic epidermis. *J Invest Dermatol* 94: 649-656, 1990.
- 10.- Bennet WM, Norman DJ: Action and toxicity of cyclosporine. *Annu Rev Med* 37: 215-224, 1986.
- 11.- Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 321: 1725-38, 1989.
- 12.- Bennet WM, Porter GA: Cyclosporine-associated hypertension. *Am J Med* 85: 131-133, 1988.
- 13.- Kahan BD, Flechner SM, et al: Complications of cyclosporin therapy. *World J Surg* 10: 348-360, 1986
- 14.- Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 30: 964-74, 1986.
- 15.- Myers BD, Sibley R, et al: The longterm course of cyclosporine associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 33: 590-600, 1988.
- 16.- Messana JM, Rocher LL, et al: Acute effects of oral cyclosporine on glomerular filtration rate in patients with normal renal function. (abstract). *Kidney Int* 37: 489, 1990.
- 17.- Kabra PM, Wall JH: Solid phase extraction and liquid chromatography for improved assay of cyclosporine in whole blood and plasma. *Clin Chem* 31: 1717-20, 1985.
- 18.- Korstanje MJ: Cyclosporine A administration in dermatology: once a day or in fractional doses? *Arch Dermatol Res* 281: 536-537, 1990.
- 19.- Shaw L: Cyclosporine monitoring. *Clin Chem* 35: 5-6, 1989.
- 20.- Bowers LD, Canafax DM, et al: Studies of cyclosporine blood levels: analysis, clinical utility pharmacokinetics, metabolites and chronopharmacology. *Transplant Proc* 18: 137-44, 1986.
- 21.- Meinardy MM, Bos JD: Cyclosporine maintenance therapy in psoriasis. *Transplant Proc* 20: 42-48, 1988.
- 22.- Stoof TJ, Korstanje MJ, et al: Does fish oil protect renal function in cyclosporine-treated psoriasis patients? *J Intern Med* 226: 437-441, 1989.