

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

## CICLOSPORINA EN AFECCIONES DERMATOLÓGICAS \*

**Dra. María E. Miquilarena\*\*  
Dra. Glenda Cortéz de Castro\*\*\*  
Dr. Juan Morantes\*\*  
Dr. Carlos De la Cabada\*\*\*\*  
Dra. Iliana Maldonado\*\*\*\*\*  
Dra. Rosa Beleña\*\*\*\*\***

Miquilarena M, Cortéz G, Morantes J, De La Cabada C, Maldonado I, Beleña R: **Ciclosporina en afecciones dermatológicas.** Dermatología Veaezolana 30: 20-23,1992

### RESUMEN

Nueve pacientes con seis diferentes dermatosis (Liquen plano, Alopecia universal» Dermatitis atópica, Dermatitis herpetiforme, Ictiosis vulgar, Pénfigo vulgar) fueron tratados con ciclosporina por vía oral. Se evalúan los resultados y se propone la ciclosporina como terapia alterna en algunas afecciones cutáneas con etiología probablemente inmune.

### SUMMARY

Nine patients with six different dermatoses (Lichen planus, Alopecia universalis, Atopic dermatitis, Dermatitis herpetiformis, Ichthyosis vulgaris, Pemphigus vulgaris) were treated with oral cyclosporine. Results are evaluated and cyclosporine is proposed as an alternative therapy in some cutaneous dermatoses with a probably immune etiology.

**Palabras Claves:** Liquen Plano, Dermatitis atópica, Dermatitis herpetiforme, Pénfigo vulgar, Ictiosis vulgar, Alopecia universal, Linfocitos T ayudadores, Ciclosporina.

### INTRODUCCIÓN

La ciclosporina A es un agente undecapéptido lipófilico derivado de dos especies de *Cylindrocarpon lucidum* y *inflatum*. Desde su descubrimiento en la década de los 70, ha sido la droga de elección en los trasplantes para prevenir el rechazo de órganos y se emplea cada

vez más en otras condiciones incluyendo enfermedades autoinmunes y, mas recientemente, en enfermedades dermatológicas.<sup>1,2</sup>

La ciclosporina es un potente inmunosupresor, sin embargo, el mecanismo inmunofarmacológico que favorece los resultados clínicos es controversial. Se ha aceptado que el efecto inmunosupresor in vivo es

\* Trabajo realizado en el Departamento de Dermatología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas.

\*\* Médico Adjunto Departamento de Dermatología.

\*\*\* Primer Adjunto Departamento de Dermatología.

\*\*\*\* Médico Auxiliar Departamento de Dermatología.

\*\*\*\*\* Médico Residente Departamento de Dermatología.

debido a la inhibición de la expansión clonal, maduración y producción de linfoquinas por parte de los linfocitos T ayudadores-inductores (CD4-T4)<sup>1,3,4,5</sup>

El propósito de este estudio fue tratar de definir aquellas dermatosis que responden a la ciclosporina.

Presentamos nuestra experiencia con ciclosporina en el tratamiento de 9 pacientes con 6 diferentes dermatosis. Muchas de ellas tienen implicada una patogenia inmune definida o incierta y quisimos determinar cuáles y en qué grado responden a la monoterapia con ciclosporina.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Nueve pacientes, 67% del sexo femenino y 33% del sexo masculino, con edades comprendidas entre 7 y 61 años, media de 34,4 años. Dos pacientes con Alopecia universal (22%), 3 con Liquen plano (33%), 1 Pénfigo vulgar (11%), 1 Ictiosis vulgar (11%), 1 Dermatitis atópica (11%), 1 Dermatitis herpetiforme (11%).

Requisitos para inclusión en el estudio:

- 1.- Ausencia de respuesta a terapias convencionales, excepto en Liquen plano donde se consideró la afectación corporal (liquen plano eruptivo).
- 2.- Ausencia de enfermedades renales y/o hepáticas.
- 3.- Hipertensión arterial controlada.
- 4.- Ausencia de enfermedades agudas o crónicas intercurrentes.
- 5.- Ausencia de administración de drogas nefrotóxicas o que pudiesen afectar los niveles de la droga.
- 6.- Uso de método anticonceptivo en las mujeres.
- 7.- Consentimiento del paciente o de su representante.

Se realizó historia clínica completa, toma de tensión arterial, peso, fotografía en la primera consulta. Laboratorio al inicio: hematología

completa, plaquetas, pruebas hepáticas, glicemia, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, electrolitos: sodio, potasio, magnesio, orina, determinación de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica en dos pacientes (alopecia universal y liquen plano).

Evaluación clínica por el mismo observador la primera semana y cada quince días. Laboratorio: urea, creatinina cada quince días, subpoblaciones linfocitarias y niveles de ciclosporina en sangre total al primer mes.<sup>6</sup> Laboratorio completo 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 en dos dosis. La dosis fue de 8 mg/kg/día en un paciente con alopecia universal y de 5 mg/kg/día en el resto. Esta dosis se disminuyó en 0,5 mg/kg/día cada 15 días al observar respuesta excelente o buena cuando el tratamiento era mayor de 2 meses.

### RESULTADOS

Los nueve pacientes concluyeron el estudio del cual se evaluaron los resultados en 4 meses. Los efectos secundarios observados fueron: Hipertensión arterial en 33,3% (diastólica igual a 90 mm Hg en algún momento del estudio excluidos los hipertensos al inicio del estudio), sensación de calor, hirsutismo y náuseas en 22,2%, cefalea, astenia, mareos, vacío epigástrico, frialdad distal, artralgias, somnolencia, escalofríos cada uno con 11,1%. El hirsutismo y la astenia fueron tardíos, el resto fue precoz y transitorio. (Tabla N° 1).

Elevación de las cifras de urea se presentó en 33,3%, hiperkalemia en 22,2%, hipomagnesemia en el 100% (se determinó el magnesio en 3 pacientes), no hubo alteración en los demás valores de laboratorio. Disminución de los linfocitos ayudadores (T4) en los dos pacientes evaluados y disminución del índice T4/ T8.

Tabla N° 1

Ciclosporina en Afecciones Dermatológicas		
	Efectos	Secundarios
Hipertensión arterial	*	33,3 %
Sensación de calor	**	22,2 %
Hirsutismo	***	22,2 %
Cefalea	**	11,1 %
Astenia	***	11,1 %
Mareos	**	11,1 %
Vacío epigástrico	**	11,1 %
Frialdad distal	**	11,1 %
Artralgias	**	11,1 %
Somnolencia	**	11,1 %
Escalofríos	**	11,1 %
Náuseas	**	22,2 %

\* Diastólica = 90 en algún momento del estudio.

\*\* Al inicio - transitorios

\*\*\* Tardíos

Los niveles sanguíneos de ciclosporina oscilaron entre 106,9 ng/ml y 430,8 ng/ml. No hubo correlación entre los niveles y la respuesta clínica ya que en Líquen plano hubo una respuesta excelente con niveles comparables a los de Ictiosis vulgar con mínima respuesta. Los niveles de ciclosporina en un paciente con Alopecia universal fueron bastante elevados (430,8) con respuesta mínima al primer mes de tratamiento. (Tabla Nº 2).

La respuesta clínica al final del estudio fue evaluada de acuerdo a la disminución de lesiones y a la repoblación capilar y se clasificó como Excelente: mejoría del 100%, Buena: del 50 al 99%, Mínima: del 0 al 49%. (Tabla Nº 3). (Fotos 1, 2, 3, 4).



**Foto N° 1:**  
Alopecia Universal. Semana 0.

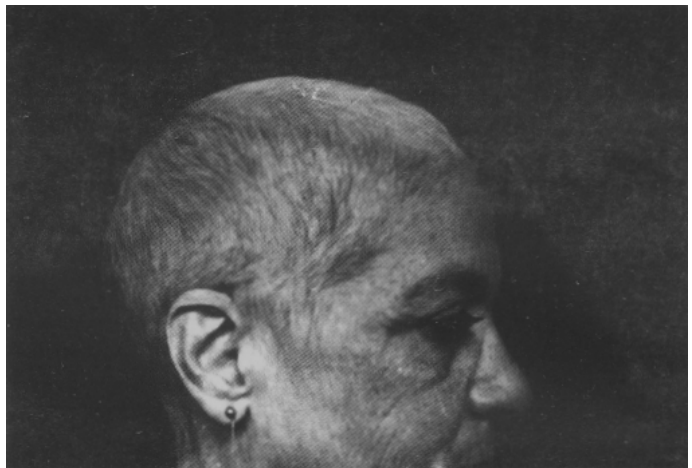
### CONCLUSIONES

El uso de ciclosporina en dermatología continúa siendo controversial.<sup>5</sup> En la decisión de instalar tratamiento con esta droga en una dermatosis particular deben considerarse factores como:

<b>Ciclosporina en Afecciones Dermatológicas</b>		
<b>Niveles sanguíneos al mes de tratamiento</b>		
<b>Diagnóstico</b>	<b>Valor mg/ml</b>	<b>Respuesta clínica</b>
Ictiosis vulgar	201,92	Mínima
Dermatitis atópica	106,9	Moderada
Alopecia universal	430,8	Mínima
Líquén plano	180,1	Excelente

<b>Ciclosporina en Afecciones Dermatológicas</b>				
<b>Respuesta clínica al final del estudio</b>				
<b>Patología</b>	<b># Ptes.</b>	<b>Tipo de respuesta</b>		
		<b>Excelente</b>	<b>Buena</b>	<b>Mínima</b>
LP	3	3		
AU	2	1		1
DH	1			1
IV	1			1
PV	1		1	
DA	1		1	

De acuerdo a la disminución de lesiones y repoblación capilar.



**Foto N° 2:**  
Alopecia Universal. Semana 16.

- 1.- La severidad de la enfermedad y su impacto en la calidad de vida del paciente.
- 2.- El tiempo de respuesta clínica a la droga.
- 3.- La toxicidad, incluyendo la necesidad de una terapia de mantenimiento a largo plazo en dermatosis que duran toda la vida.
- 4.- La disponibilidad de un tratamiento alternativo efectivo y menos tóxico.
- 5.- El costo de la droga.

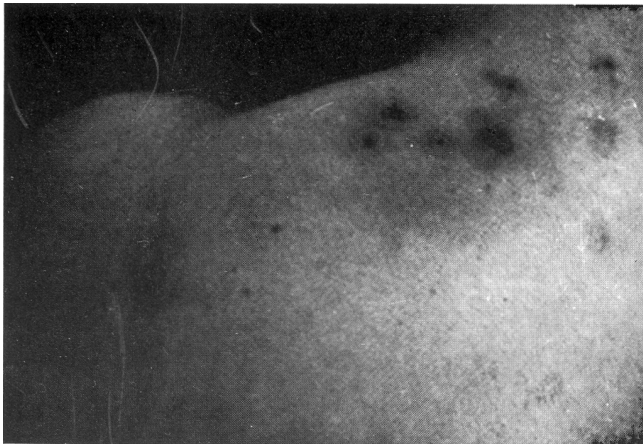


Foto N° 3: Dermatitis herpetiforme. Semana 0.



Foto N° 4: Dermatitis herpetiforme. Semana 8.

La respuesta variable observada en las diferentes dermatosis pensamos es debida a que algunas no tienen una etiología inmune (Ictiosis vulgar),<sup>67</sup> frente a las que responden en forma excelente: Liquen plano,<sup>89</sup> o moderada: Dermatitis atópica,<sup>10,11,12</sup> Pénfigo vulgar,<sup>13</sup> Dermatitis herpetiforme,<sup>5</sup> Alopecia universal.<sup>514</sup> Tampoco los niveles altos de la droga son predictivos de un mayor grado de respuesta clínica como observamos en la Ictiosis vulgar y Alopecia universal donde hubo poca respuesta con niveles considerados como óptimos (hasta 250 ng/ml), mientras que en Liquen plano hubo excelente respuesta con niveles comparables.

La ciclosporina puede resultar un arma adicional en el tratamiento de diversas enfermedades cutáneas. Los efectos secundarios que son dosis y tiempo dependientes, pueden ser un factor que limite su uso, en particular la nefrotoxicidad<sup>15,16,17,18,19</sup>

La ciclosporina puede ser una terapia práctica a bajas dosis en ciertas dermatosis de ahí la necesidad de estudios controlados para determinar la dosis más baja efectiva para un mantenimiento con los mínimos efectos secundarios y máximos beneficios clínicos.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kahan BD: Cyclosporine. N Engl J Med 321: 1725-38, 1989.
- 2.- Gupta AK, et al: Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. Arch Dermatol 3: 339-350, 1990.
- 3.- 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.
- 4.- Sasaki T, Ikezawa A, Nakajima H: Treatment of severe psoriasis with low doses cyclosporin A and the effect on the helper suppressor T cell ratio in peripheral blood. J Dermatol 15: 460-86, 1988.
- 5.- Balato N, De Rosa S, et al: Dermatological applications of cyclosporine. Arch Dermatol 125: 1430-31, 1989.
- 6.- Kabra PM, Wall J: Solid phase extraction and liquid chromatography for improved assay of cyclosporine in whole blood and plasma. Clin Chem 31: 1717-20, 1985.
- 7.- Ho VC, Gupta AK, et al: Cyclosporine in lamellar ichthyosis. Arch Dermatol 125: 511-514, 1988.
- 8.- Ho VC, Gupta AK, et al: Treatment of severe lichen planus with cyclosporine. J Am Acad Dermatol 22: 64-68, 1990.
- 9.- Higgins EM, Munro CS, et al: Cyclosporin A in the treatment of lichen planus. (Letter). Arch Dermatol 125: 1436, 1989.
- 10.- Wasegren A: Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. Acta Dermato Venereol 4: 323-329, 1990.
- 11.- Van Joost T, Stolz E, et al: Efficacy of low-dose cyclosporine in severe atopic skin disease, (Letter). Arch Dermatol 123: 166-167, 1987.
- 12.- Motley RJ, Whittaker A, et al: Resolution of atopic dermatitis in a patient treated with cyclosporine. Clin Exp Dermatol 14: 243-244, 1989.
- 13.- Barthelemy H, Frappaz A, et al: Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporine. J Am Acad Dermatol 18: 1262-1266, 1988.
- 14.- Gupta AK, Ellis CN, et al: Oral cyclosporine A for the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol 22: 242-50, 1990.
- 15.- Bennet WM, Norman DJ: Action and toxicity of cyclosporine. Annu Rev Med 37: 215-224, 1986.
- 16.- Kahan BD, Flechner SM, et al: Complications of cyclosporine therapy. World J Surg 10: 348-360, 1986.
- 17.- Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. Kidney Int 30: 964-74, 1986.
- 18.- Myers BD, Sibley R, et al: The long-term course of cyclosporine associated chronic nephropathy. Kidney Int 33: 590-600, 1988.
- 19.- 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.