

Ciclosporina y su uso en dermatología

María Laura Marchese¹, Lena Eimer² y Osvaldo Stringa³

RESUMEN

La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina que actúa selectivamente a nivel de las células T. Se ha utilizado desde 1997 como tratamiento para la psoriasis severa y es un tratamiento efectivo frente a otras dermatosis. Muchos dermatólogos cuestionan su uso por sus potenciales efectos adversos. La mayoría de éstos son dosis dependientes y relacionados con la duración del tratamiento. La microemulsión de ciclosporina es la formulación recomendada. El objetivo de este artículo es rever los mecanismos de acción, las indicaciones, las interacciones, los efectos adversos y precisar el monitoreo necesario para evitar consecuencias negativas.

Palabras clave: ciclosporina, indicaciones, efectos adversos

ABSTRACT

Cyclosporine and its use in dermatology

Cyclosporine is a calcineurin inhibitor acting selectively at the level of T cells. It has been used since 1997 as a treatment for severe psoriasis and is an effective treatment against other dermatoses. Many dermatologists question its use for their potential adverse effects. Most of these are dose dependent and related to the duration of treatment. Cyclosporin microemulsion formulation is recommended. The aim of this article is to review the mechanisms of action, indications, interactions, adverse effects and the monitoring necessary to avoid adverse consequences.

Key words: cyclosporine, indications, adverse effects

► INTRODUCCIÓN

La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina que actúa a nivel de las células T. Ha sido usada en dermatología desde 1997, año en que fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en psoriasis. En las últimas décadas se ha utilizado de manera considerable en dermatosis inflamatorias como la psoriasis, la dermatitis atópica, la urticaria y el pioderma gangrenoso.

El objetivo de este artículo es rever los mecanismos de acción, las indicaciones, las contraindicaciones y los efectos adversos de la ciclosporina y poder considerarla como alternativa terapéutica ante diversas patologías dermatológicas.

► HISTORIA

En 1970 la ciclosporina fue aislada del hongo *Tolypocladium inflatum gams* por Borel y Sandoz, en Suiza, mientras se buscaban agentes antifúngicos¹. Presentaba un estrecho espectro antifúngico, pero poseía un gran poder inmunosupresor. En 1978 comenzó a utilizarse para evitar el rechazo en trasplantados renales². En 1979 fue utilizada por primera vez, en un estudio piloto, en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica³. En 1983 fue aprobada por la FDA para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos sólidos y médula ósea. En 1995, fue aprobada la microemulsión de ciclosporina, una forma con mayor biodisponibilidad y con menor variabilidad intra e interindivi-

¹ Médica residente de dermatología

² Médica dermatóloga. Médica de planta

³ Médico dermatólogo. Subjefe del Servicio de Dermatología

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral, Universidad Austral. Pilar, Buenos Aires, Argentina

dual en los parámetros de absorción. En 1997 fue admitida para el tratamiento de la psoriasis. Hasta el momento la FDA no la ha aprobado para ningún otro uso en dermatología, pero también es utilizada en otras patologías inflamatorias de la piel.

► ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN

La ciclosporina está formada por 11 aminoácidos en disposición cíclica⁴. Su acción fundamental es inhibir la actividad de las células T-CD4+. Se une a una proteína citoplasmática, la ciclofilina, formando un complejo. El complejo ciclosporina-ciclofilina se une a la calcineurina fosfatasa, dependiente de calcio. De esta manera la calcineurina fosfatasa está inhabilitada para fosforilar el factor nuclear de activación de células T (NFAT), lo cual genera un bloqueo de los mecanismos de transcripción de los genes que han de expresar citoquinas y muy particularmente la IL-2, al impedir el paso del NFAT al interior del núcleo y bloquear la interacción con el ADN⁵ (Gráfico 1).

► CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

La ciclosporina se administra por vía oral o endovenosa. La actual fórmula oral es una microemulsión de ciclosporina dispersa en una mezcla de propilenglicol (solvente hidrófilo), mono, di y triglicéridos de aceite de maíz (solvente lipófilo). Una vez ingerida forma micromicelas que pueden

ser absorbidas aunque no haya secreción biliar, a diferencia de la antigua formulación cuya absorción dependía estrictamente de la existencia de bilis⁶. La dosis de ciclosporina debe dividirse en dos dosis diarias, a la misma hora cada día, para minimizar variaciones en la concentración, y preferiblemente con jugo de naranja, de manzana o leche. En cuanto a la medición sérica de los niveles de ciclosporina se ha visto que en dermatología no es necesaria, ya que la incidencia de efectos adversos a las dosis sugeridas es muy baja⁷.

► INDICACIONES

Psoriasis. La ciclosporina en pacientes con psoriasis severa o refractaria a otros tratamientos puede inducir una rápida remisión. La eficacia de la ciclosporina es dosis dependiente, reduce PASI 75 en el 70% de los casos a la semana 12⁸. Las guías recomiendan una dosis de inicio de 2,5 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 5mg/kg/día⁹. Una vez obtenida una buena respuesta la dosis puede ser reducida de 0,5 a 1 mg/kg/día durante intervalos de 2 semanas hasta la menor dosis posible que controle la enfermedad. Las guías de los Estados Unidos sugieren no extender más de un año el tratamiento⁹; en cambio las guías de Europa y Reino Unido recomiendan su uso hasta dos años¹⁰. Hay varios esquemas propuestos para el uso de ciclosporina en psoriasis¹¹. **Terapia intermitente corta:** (12-16 semanas) es la forma más recomendada. Se utilizan periodos cortos de medicación. Se busca una mejoría clínica significativa y luego se suspende, en caso de recidiva puede realizarse otro ciclo de ciclosporina¹². **Terapia de rescate:** Particularmente esta opción es utilizada en psoriasis eritrodérmica o psoriasis pustulosa generalizada (Fig. 2). Consiste en cursos cortos de ciclosporina que pueden ser usados en brotes severos por su rápido inicio de acción o como puente hacia otra alternativa terapéutica. La combinación de ciclosporina con otras opciones terapéuticas como metotrexate o biológicos es de gran utilidad, ya que lleva a una rápida mejoría clínica y permite realizar un descenso posterior de la ciclosporina y así evitar posibles efectos adversos¹³. **Terapia prolongada:** En la mayoría de los pacientes tratados por periodos prolongados la eficacia se mantiene. El objetivo de la terapia de mantenimiento no es alcanzar una completa resolución clínica, sino alcanzar una mejoría significativa con la mínima dosis posible. La dosis generalmente usada es de 3 a 3,5 mg/kg/día. Un estudio evidenció que la terapia de mantenimiento a 3 mg/kg/día fue superior en evitar recaídas a la dosis de 1.5 mg/kg/día o placebo^{14,15}. **Terapia combinada:** La ciclosporina puede combinarse con tratamientos tópicos como los glucocorticoides, análogos de vitamina D3, también con tratamientos sistémicos como el metotrexate o micofenolato mofetilo, permitiendo una menor dosis de ciclosporina evitando su toxicidad¹⁵⁻¹⁶.

Actualmente la Academia Americana de Dermatología recomienda la terapia intermitente antes que la prolongada. En caso en que se mantenga el tratamiento por largos períodos se sugiere no más de un año.

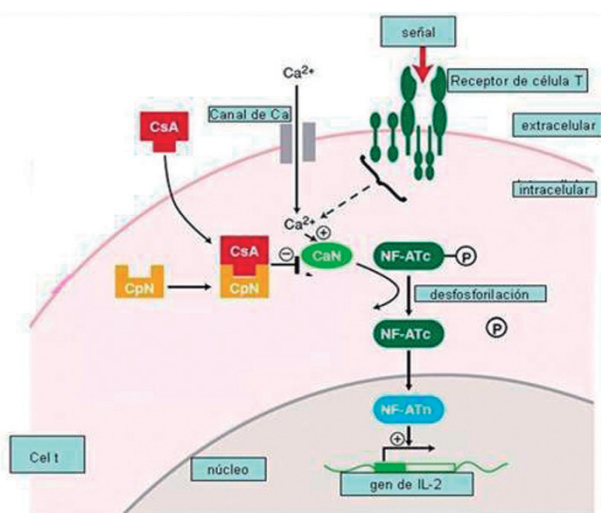


Gráfico 1. Mecanismo de acción de la ciclosporina: En el citoplasma la ciclosporina (CsA) se une a la ciclofilina (CpN), formando un complejo. El complejo CsA-CpN se une y bloquea la función de la enzima calcineurina (CaN). Como resultado no puede fosforilar el complejo citoplasmático factor nuclear de activación de células T (NF-ATc) y por ende su transporte al núcleo y activar la transcripción de IL-2. Como consecuencia no se activa la célula T.

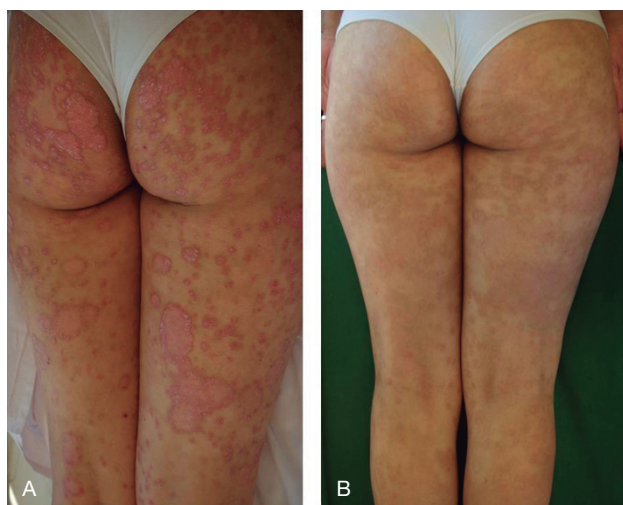


Fig. 1: A. Paciente en tratamiento con ciclosporina 3 mg/kg/día por psoriasis en placas severa. B. Mejoría del PASI 75 a la semana 8 de tratamiento.



Fig. 2: A. Paciente con eritrodermia psoriásica tratado con ciclosporina 5 mg/kg/día. B. Franca mejoría clínica a las dos semanas.

Artritis psoriásica. La artritis psoriásica tiene la potencialidad de convertirse en una artropatía deformante, por lo tanto es fundamental el inicio del tratamiento en etapas iniciales de la enfermedad. Existen algunos trabajos con evidencia a favor de la ciclosporina en la artritis psoriásica¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, actualmente en pacientes que no mejoran su artritis con los tratamientos de primera línea como los AINES o el metotrexate, los especialistas optan por los anti TNF-alfa (etanercept, adalimumab o infliximab) ya que presentan menos efectos adversos que la ciclosporina. En caso de que exista contraindicación a los anti TNF puede considerarse el uso de ciclosporina.

Dermatitis atópica. La mayoría de los pacientes con dermatitis atópica pueden ser tratados de manera exitosa con tratamiento tópico, pero en un subgrupo de pacientes estos tratamientos no son suficientes. La ciclosporina

es el único inmunosupresor aprobado en Europa y en el Reino Unido para el tratamiento de la dermatitis atópica severa no controlada con tratamiento tópico. Si bien no fue aprobada por la FDA, por la Academia Americana de Dermatología fue aprobada para casos refractarios a tratamientos convencionales (grado de recomendación B; Tabla I). La dosis sugerida es de 5 mg/kg/día para el inicio del tratamiento con un descenso paulatino según la evolución clínica²⁰. En el 2007 Schmitt y cols. realizaron una revisión y un metaanálisis sobre trabajos controlados y no controlados de pacientes con dermatitis atópica tratados con ciclosporina. Se analizaron quince estudios, con un total de 62 pacientes. Todos los estudios reportaron una mejoría en la severidad de la dermatitis atópica, la mayoría mostró una mejoría después de la semana seis con tratamiento continuo. Los pacientes tratados con dosis mayores iniciales (4-5 mg/kg/día) tuvieron mayor respuesta a la segunda semana versus los tratados con menor dosis, pero a la octava semana no se encontró diferencia. Los pacientes que recibieron mayores dosis presentaron más efectos adversos relacionados con la ciclosporina²¹. Harper y cols. compararon tratamiento intermitente de 12 semanas (5 mg/kg/día) con tratamiento continuo por 1 año (misma dosis) en pacientes pediátricos con dermatitis atópica severa. La mejoría fue más constante en los pacientes con tratamiento prolongado y no se encontró diferencia en la eficacia ni en los efectos adversos²². Puede existir un rebrote en casos de suspender la medicación, pero generalmente la extensión es menor a la previa del inicio de la ciclosporina^{22,23}.

Pioderma gangrenoso. En 1985 la ciclosporina fue descrita como efectiva en el tratamiento del pioderma gangrenoso. A partir de allí hay numerosos casos reportados, pero hasta el momento no hay trabajos randomizados controlados que la avalen. La dosis recomendada es de 5 mg/kg/día o menos, sola o asociada a glucocorticoides (grado de recomendación B) (Fig. 3)²⁴. Generalmente la respuesta es rápida. Igualmente hay una alta incidencia de recaídas ante la discontinuación de la droga, con la necesidad en muchos casos de continuar el tratamiento por periodos prolongados²⁵. En el 2005, Reichrath y cols. publicaron una revisión de pioderma gangrenoso basada en 350 casos. Como primera opción el tratamiento estándar es tratar la enfermedad de base, como por ejemplo la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad linfoproliferativa u otras. En caso en que no responda al tratamiento de la enfermedad de base o fuera idiopático se sugiere ciclosporina sola o combinada con meprednisona (0.5-1 mg/kg/día). Los pulsos de corticoides también han sido descritos como efectivos (metilprednisolona 1 gr/día por 1-5 días)²⁴. La duración del tratamiento se define por la mejoría clínica del paciente.

Urticaria crónica. Los pilares del tratamiento de la urticaria crónica son los antihistamínicos y los cursos cortos de corticoides. Guías de la Asociación Británica de Dermatología han recomendado la ciclosporina para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática que no responde a los antihistamínicos o como ahorrador de corticoides (recomen-

Tabla I. Grados de recomendación

GRADO DE RECOMENDACIÓN	SIGNIFICADO
A	Buena evidencia de que la medida es eficaz, los beneficios superan ampliamente los perjuicios
B	Moderada evidencia de que la medida es eficaz
C	Moderada evidencia, los beneficios son similares a los perjuicios
D	Desaconsejable

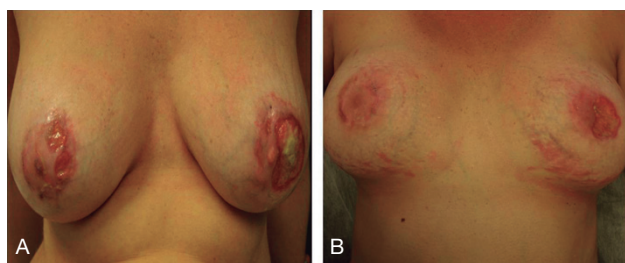


Fig. 3: A. Paciente con pioderma gangrenoso post cirugía mamaria en tratamiento con ciclosporina 3 mg/kg/día. B. Mejoría clínica a los 3 meses.

dación A), mientras que el tiempo de tratamiento y la dosis no se han definido aún²⁶. Un estudio randomizado controlado que comparó ciclosporina versus placebo reveló que la ciclosporina es efectiva en el tratamiento de la urticaria crónica²⁷. Uno de los esquemas sugerido es: 3 mg/kg/día por 6 semanas seguidos de 2 mg/kg/día por 3 semanas y luego 1 mg/kg/día por 3 semanas. El 75% de los pacientes presentarán remisión o mejoría significativa²⁸. No está recomendado el tratamiento por periodos prolongados²⁷.

► USOS MENOS FRECUENTES

Eccema dishidrótico. La ciclosporina puede ser considerada en el eccema dishidrótico severo recalcitrante. Reitano y Granlund publicaron una serie de siete pacientes con dishidrosis tratados con ciclosporina por 2 a 16 semanas, seis de los siete pacientes mejoraron²⁹.

Enfermedad de Behcet La ciclosporina como monoterapia es una opción terapéutica en la enfermedad de Behcet, siendo principalmente útil en enfermedad refractaria a nivel ocular, mucocutánea y articular, más allá de poder ser considerada como ahorrador de corticoides³⁰. En un estudio retrospectivo de 117 pacientes se vio que es menos efectiva a nivel del sistema nervioso central comparada con la azatioprina y el interferón-alfa³¹.

Pitiriasis rubra pilaris (PRP). Hay algunos casos reportados en la literatura que evidencian su efectividad en pa-

cientes con PRP eritrodérmica. En el 2000, Usuki y cols. describieron 3 casos de PRP eritrodérmica que fueron tratados con ciclosporina 5mg/kg/día. A la cuarta semana se evidenció franca mejoría³². En el 2003 Wezting y cols. reportaron un caso de un niño con PRP juvenil tratado con ciclosporina 3mg/kg/día. A la quinta semana se evidenció importante mejoría³³.

Dermatomiositis (DM). Tradicionalmente la dermatomiositis es tratada con glucocorticoides asociados a ahorradores de corticoides como el metotrexate o la azatioprina. La ciclosporina se ha propuesto como tratamiento de segunda línea en pacientes que no han respondido a estos inmunosupresores^{34,35}. La asociación de ciclosporina más glucocorticoides se vio que es efectiva en el tratamiento de la DM con manifestación pulmonar y esofágica^{36,37}. Existe un estudio multicéntrico retrospectivo de 53 pacientes con DM y enfermedad pulmonar intersticial, en donde se evidenció que los pacientes tratados con ciclosporina y corticoides presentaron mayor aumento en la supervivencia que los tratados con glucocorticoides solos³⁸.

Pénfigo vulgar. Los corticoides sistémicos son utilizados tradicionalmente en la etapa inicial del tratamiento de esta enfermedad. Inmunosupresores como la azatioprina, el micofenolato mofetilo, el metotrexate, la dapsona, la ciclofosfamida y la ciclosporina son administrados como ahorradores de corticoides. Actualmente dado el advenimiento de los biológicos su uso ha disminuido³⁹. La Asociación Británica de Dermatología define a la ciclosporina en el pénfigo vulgar como recomendación grado C. Se basa en un estudio randomizado controlado que mostró que no había beneficio adicional y aumento en los efectos adversos que los tratados con metilprednisolona sola⁴⁰.

Epidermolísis ampollar adquirida (EAA). Es una patología de curso prolongado y difícil de tratar. El tratamiento convencional incluye corticoesteroides a altas dosis. Se han reportado casos de EAA tratados con ciclosporina sola o asociada a corticoides con resultados favorables⁴¹⁻⁴³.

Liquen Plano. No hay guías estandarizadas que incluyan a la ciclosporina en el tratamiento del liquen plano. Sin embargo hay trabajos que muestran su efectividad en casos de liquen plano diseminado resistente a corticoides y a retinoides⁴⁴. También ha mostrado ser beneficiosa en el trata-

miento del liquen plano erosivo⁴⁵. Existe evidencia que en el liquen plano oral el uso de ciclosporina tópica tiene efectos beneficiosos y duraderos. Hay un estudio randomizado, doble ciego, que comparó el uso de clobetasol versus ciclosporina en el tratamiento tópico del liquen plano oral erosivo y atrófico. Ambos tratamientos presentaron mejoría similar en cuanto a los síntomas, pero la ciclosporina demostró resultados más estables y con menos efectos adversos⁴⁶.

Prurigo nodular. Actualmente el tratamiento del prurigo nodular incluye corticoides tópicos, corticoides intralesionales, antihistamínicos, talidomida y fototerapia. La ciclosporina puede ser considerada como tratamiento de segunda línea en el prurigo nodular. La dosis sugerida es de 3.5-4mg/kg/día por 24-36 semanas⁴⁷.

Alopecia areata severa. A pesar de que la ciclosporina ha demostrado beneficios en el tratamiento de la alopecia areata, la suspensión de ésta lleva a una caída de cabello muy importante. Las guías concluyen que los beneficios sobre los riesgos son bajos (recomendación grado D)^{48,49}.

Eritrodermia idiopática. Cuando no se conoce la enfermedad de base que ha causado la eritrodermia se recurre a tratamientos empíricos con agentes sistémicos como la ciclosporina, el metotrexato, el acitetrin, el micofenolato y glucocorticoides orales. No deben administrarse fármacos inmunosupresores hasta haber descartado linfoma de linfocitos T cutáneo con las pruebas de laboratorio⁵⁰.

► CONTRAINDICACIONES

La ciclosporina está contraindicada de manera absoluta en hipertensión no controlada, insuficiencia renal, infecciones severas, historia actual o previa de enfermedades malignas (excepto carcinoma basocelular). Se debe tener especial precaución en pacientes embarazadas (categoría C), madres en periodo de lactancia, antecedentes de epilepsia, insuficiencia hepática severa, inmunodeficiencia primaria o secundaria, diabetes, obesidad, enfermedades premalignas, edad avanzada, abuso de drogas o alcohol, dosis acumuladas de fototerapia o daño actínico severo, por el riesgo carcinogénico de la ciclosporina^{9,13}.

► INTERACCIONES

La ciclosporina es metabolizada casi en su totalidad por el citocromo P450 en el hígado. Drogas que inhiben o estimulan este citocromo aumentan o disminuyen los niveles de ciclosporina respectivamente. Deben evitarse las drogas nefrotóxicas como los antiinflamatorios no esteroides, los aminoglucósidos, la ciprofloxacina, los fibratos y otros. La ciclosporina puede alterar el metabolismo de múltiples agentes, incluida la digoxina, la simvastatina, la meprednisona, el diclofenac, llevando a un aumento en la concentración y en la toxicidad de dichas drogas^{8-11,13} (Tabla II).

Tabla II: Fármacos que interaccionan con la ciclosporina

MECANISMO DE INTERACCIÓN	FÁRMACO
Fármacos que aumentan los niveles de CyA por inhibición del citocromo P450	Diltiazem, verapamilo Ketoconazol, itraconazol, fluconazol Macrólidos Metilprednisolona Amiodarona Anticonceptivos orales Alopurinol Danazol Jugo de pomelo
Fármacos que disminuyen los niveles de CyA por inducción del citocromo P450.	Carbamazepina, fenitoina, barbitúricos Oxcarbitol Rifampicina
Fármacos que aumentan el riesgo de nefrotoxicidad.	Aminoglucósidos AINES Anfotericina B Ciprofloxacina, trimetoprima Melfalan Fibratos
Fármacos que aumentan sus niveles en plasma cuando son combinados con CyA	Colchicina Diclofenac Digoxina Meprednisona Estatinas

► EFECTOS ADVERSOS

Insuficiencia renal. Esta complicación está principalmente relacionada con la terapia prolongada y es dosis dependiente. Las recomendaciones sugieren que si hay una elevación en la creatinina del 30% sobre el valor basal inicial en 2 lecturas separadas por 2 semanas la dosis debe reducirse en un 25%-50% o 1 mg/kg/día por 4 semanas. Si el valor de la creatinina no mejora durante las 4 semanas siguientes debe reducirse la ciclosporina otro 25%-50%. Si continuara elevada debe suspenderse la medicación. Se recomienda medir el clearance de creatinina anualmente en los casos de terapia prolongada⁵¹.

Hipertensión. Existe una amplia variación en la incidencia reportada de pacientes con hipertensión, desde 0% al 57%. Se recomienda el monitoreo ambulatorio, una vez por semana. En caso de constatarse hipertensión debe disminuirse la dosis de ciclosporina en un 25%-50% o indicarse medicación antihipertensiva. El tratamiento de elección es con bloqueantes cálcicos como la amlodipina o la nifedipina, ya que producen vasodilatación a nivel de arteriola aferente^{13, 51}.

Enfermedades malignas. Está descrita la asociación entre enfermedades malignas y el uso de ciclosporina por períodos prolongados. El riesgo aumentado de malignidad ha sido asociado a la inmunosupresión y a la formación de radicales libres. En un estudio realizado con 1252 pacientes con psoriasis tratados por 1.9 años se evidenció mayor cantidad de carcinomas escamosos, siendo la incidencia mayor en pacientes con historia previa de PUVA. Estudios en pacientes trasplantados inmunosuprimidos con ciclosporina han mostrado un aumento en el riesgo de contraer linfomas; sin embargo, no se ha observado aumento en la incidencia de linfomas ni de tumores sólidos en los últimos trabajos publicados de pacientes con psoriasis tratados con ciclosporina^{51,52}.

Alteraciones neurológicas. Incluye cefaleas, temblores, convulsiones, psicosis y parestesias. El pseudotumor cerebral ha sido reportado en pacientes pediátricos tratados con ciclosporina, por lo tanto no deben asociarse las tetraciclinas y la ciclosporina ya que aumenta el riesgo de dicha complicación^{51,53}.

Trastornos gastrointestinales. La incidencia de náuseas, vómitos, diarrea o flatulencias varía considerablemente (entre 1,1-3,8%). En un 30% de pacientes se ha visto aumento de transaminasas y de bilirrubina, en caso en que aumentarían al doble de su valor basal es necesario disminuir la dosis de ciclosporina un 25%^{13,51}.

Hiperplasia gingival. La patogénesis es incierta. Se ha descrito con mayor frecuencia en niños, asociada a una mala higiene bucal. Ha sido reportada hasta en un 30% de pacientes tratados con ciclosporina. El tratamiento de elección es con metronidazol^{51,54}.

Manifestaciones dermatológicas. Un trabajo que describió los efectos adversos cutáneos en 67 pacientes trasplantados renales tratados con ciclosporina reveló: hipertricosis (60%), quistes epidérmicos (28%), queratosis pilar (21%), acné (15%), foliculitis (12%), hiperplasia sebácea (10%)^{55,58}.

Infecciones. A pesar del efecto inmunosupresor, rara vez se producen infecciones severas. En trabajos controlados no hubo diferencia en la frecuencia de infecciones entre los que recibían ciclosporina versus placebo⁵¹. Existen reportes de que la ciclosporina produce reactivación de tuberculosis latente, por lo tanto se recomienda el screening de dicha enfermedad previo al inicio de la droga⁵⁹.

Hiperlipidemia. Particularmente hipertrigliceridemia (15%) e hipercolesterolemia (3%). Si esto ocurriera y se mantiene la ciclosporina debe indicarse un hipolipemiente^{60, 61}.

Otros. Fatiga, letargia, artralgias, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipercalemia, y anemia normocítica normocrómica⁵¹ (Tabla III).

Tabla III. Efectos adversos a la ciclosporina.

EFFECTO ADVERSO	OBSERVACIONES
Insuficiencia renal	Dosis dependiente
HTA	Incidencia variable
Enfermedades malignas	Principalmente carcinomas espinocelulares
Alteraciones neurológicas	Cefaleas, temblores, convulsiones, psicosis, parestesias, pseudotumor cerebral
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea, flatulencias, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia
Hiperplasia gingival	Tratamiento con metronidazol
Manifestaciones dermatológicas	Hipertricosis, quistes epidérmicos, queratosis pilar, acné, foliculitis, hiperplasia sebácea
Hiperlipidemia	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia
Infecciones	Screening tuberculosis previo inicio de tratamiento
Otros	Fatiga, letargia, artralgias, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipercalemia, y anemia normocítica normocrómica

► MONITOREO

Antes de iniciar el tratamiento con ciclosporina se debe realizar una exhaustiva anamnesis, examen físico y estudios de laboratorio (Tabla IV). Particularmente evaluar historia de neoplasias, disfunción renal, hipertensión, infecciones previas e historia de fototerapia. Siempre interrogar sobre medicación habitual y apreciar posibles interacciones. El examen físico debe incluir medición de la presión arterial, evaluación dermatológica en búsqueda de daño actínico o cáncer de piel. Es necesario discutir con las mujeres la concepción, ya que se debe evitar el embarazo durante el tratamiento. Se debe solicitar un estudio de laboratorio que incluya creatinina, urea, potasio, bilirrubina, enzimas hepáticas, ácido úrico, magnesio, perfil lipídico, hemograma, sedimento de orina y test de embarazo. La presión arterial, la

urea, la creatinina debe controlarse a la semana 2, 4, 6 y 8 y luego mensualmente. El resto de los parámetros pueden controlarse mensualmente. Debe realizarse screening oncológico anual. Las vacunas vivas están contraindicadas durante el tratamiento con ciclosporina ^{10, 13, 51}.

► CONCLUSIÓN

Por su rápido inicio de acción la ciclosporina es particularmente útil en el tratamiento de patologías dermatológicas, especialmente en la psoriasis moderada a severa, la dermatitis atópica resistente a tratamientos tópicos y a los antihistamínicos, en la urticaria crónica y en el pioderma gangrenoso. Es necesario realizar controles periódicos y monitoreo continuo para evitar los potenciales efectos adversos.

Tabla IV. Guía pretratamiento y monitoreo durante el uso de la ciclosporina

Realizar y solicitar	Detalles
Historia clínica completa	Infecciones previas, enfermedad renal, enfermedad hepática, historia de cáncer, medicación habitual.
Presión arterial	Basal, a la semana 2, 4, 6, 8 y luego mensual.
Examen físico	Daño actínico, cáncer de piel.
Creatinina sérica	Basal (promedio de 2 mediciones), a la semana 2, 4, 6, 8 y luego mensual.
Urea	Basal, a la semana 2, 4, 6, 8 y luego mensual.
Hemograma	Basal, mensual
Potasio	Basal, mensual
Hepatograma	Basal, mensual
Perfil lipídico (triglicéridos, colesterol)	Basal, mensual
Acido úrico	Basal, mensual
Magnesio	Basal, mensual
Sedimento de orina	Basal, mensual
PPD y radiografía de torax	Basal
Clearence de creatinina	Anual en caso de tratamiento prolongado
Screening oncológico	Anual: Cáncer cuello, cáncer mama, cáncer colon, cáncer próstata.
Vacunas	Antineumocócica y antigripal anual

► BIBLIOGRAFÍA

- Dunn, C.J.; Wagstaff, A.J.; Perry, C.M; Plosker, G.L.; Goa, K.L.: Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral) in organ transplantation. **Drugs** 2001; 61: 1957-2016.
- Kahan, B.D.: Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. **Transplantation** 1985; 40: 457-476.
- Mueller, W.; Hermann, B.: Cyclosporin A for psoriasis. **N Engl J Med** 1979; 301: 555.
- Halloran, P.F.; Helms, L.M.; Kung, L.; Noujaim, J.: The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. **Transplantation** 1999; 68:1356-1361.
- Vine, W.; Bowers, L.D.: Cyclosporine: structure, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring. **Crit Rev Clin Lab Sci** 1987; 25: 275-311.
- Kovarik, J.M.; Mueller, E.A.; van Bree, J.B.; Flückiger, S.S.; Lange, H.; Schmidt, B.; Boesken, W.H.; Lison, A.E.; Kutz, K.: Cyclosporine pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation--a multicenter investigation in kidney transplant patients. **Transplantation** 1994; 58: 658-663.
- Cather, J.C.; Abramovits, W.; Menter, A.: Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. **Dermatol Clin** 2001; 19: 119-137.
- Sociedad argentina de dermatología. Consenso nacional argentino de psoriasis. Guías de tratamiento. 2010.
- Menter, A.; Korman, N.J.; Elmets, C.A.; Feldman, S.R.; Gelfand, J.M.; Gordon, K.B.; Gottlieb, A.B.; Koo, J.Y.; Lebwohl, M.; Lim, H.W.; Van Voorhees, A.S.; Beutner, K.R.; Bhushan, R.: Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. **J Am Acad Dermatol** ; 61: 451-485.
- Griffiths, C.E.; Dubertret, L.; Ellis, C.N.; Finlay, A.Y.; Finzi, A.F.; Ho, V.C.; Johnston, A.; Katsambas, A.; Lison, A.E.; Naeyaert, J.M.; Nakagawa, H.; Paul, C.; Vanaclocha, F.: Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. **Br J Dermatol** 2004; 67: 11-23.
- Lebwohl, M.; Ellis, C.; Gottlieb, A.; Koo, J.; Krueger, G.; Linden, K.; Shupack, J.; Weinstein, G.: Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. **J Am Acad Dermatol** 1998; 39: 464-475.
- Ho V.C, Griffiths C.E, Berth-Jones J.; Papp, K.A.; Vanaclocha, F.; Dauden, E.; Beard, A.; Puvanarajan, L.; Paul, C.: Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. **J Am Acad Dermatol** 2001; 44: 643-651.
- Pathirana, D.; Ormerod, A.D.; Saiag, P.; Smith, C.; Spuls, P.I.; Nast, A.; Barker, J.; Bos, J.D.; Burmester, G.R.; Chimenti, S.; Dubertret, L.; Eberlein, B.; Erdmann, R.; Ferguson, J.; Girolomoni, G.; Gisondi, P.; Giunta, A.; Griffiths, C.; Hönigsmann, H.; Hussain, M.; Jobling, R.; Karvonen, S.L.; Kemeny, L.; Kopp, I.; Leonardi, C.; Maccarone, M.; Menter, A.; Mrowietz, U.; Naldi, L.; Nijsten, T.; Ortonne, J.P.; Orzechowski, H.D.; Rantanen, T.; Reich, K.; Reytan, N.; Richards, H.; Thio, H.B.; van, de, Kerkhof, P.; Rzany, B.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2009; 23 Suppl 2): 1-70.
- Chaidemenos, G.C.; Mourellou, O.; Avgoustinaki, N.; Papakonstantinou, M.; Karakatsanis, G.; Katsambas, A.: Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2007; 21: 1203-1208.
- Ameen, M.; Smith, H.R.; Barker, J.N.: Combined mycophenolate mofetil and cyclosporin therapy for severe recalcitrant psoriasis. **Clin Exp Dermatol** 2001; 26: 480-483.
- Clark, C.M.; Kirby, B.; Morris, A.D.; Davison, S.; Zaki, I.; Emerson, R.; Saihan, E.M.; Chalmers, R.J.; Barker, J.N.; Allen, B.R.; Griffiths, C.E.: Combination treatment with methotrexate and cyclosporine for severe recalcitrant psoriasis. **Br J Dermatol** 1999; 141: 279-282.
- Mahrle, G.; Schulze, H.J.; Bräutigam, M.; Mischer, P.; Schopf, R.; Jung, E.G.; Weidinger, G.; Färber, L.: Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. **Br J Dermatol** 1996; 135: 752-757.
- Salvarani, C.; Macchioni, P.; Olivieri, I.; Marchesoni, A.; Cutolo, M.; Ferraccioli, G.; Cantini, F.; Salaffi, F.; Padula, A.; Lovino, C.; Dovigo, L.; Bordin, G.; Davoli, C.; Pasero, G.; Alberighi, O.D.: A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. **J Rheumatol** 2001; 28: 2274-2282.
- Fraser, A.D.; van, Kuijk, A.W.; Westhovens, R.; Karim, Z.; Wakefield, R.; Gerards, A.H.; Landewé, R.; Steinfeld, S.D.; Emery, P.; Dijkmans, B.A.; Veale, D.J.: A randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. **Ann Rheum Dis** 2005; 64: 859-864.
- Schmitt, J.; Schakel, K.; Schmitt, N.; Meurer, M.: Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. **Acta Derm Venereol** 2007; 87: 100-111.
- Harper, J.I.; Ahmed, I.; Barclay, G.; Lacour, M.; Hoeger, P.; Cork, M.J.; Finlay, A.Y.; Wilson, N.J.; Graham-Brown, R.A.; Sowden, J.M.; Beard, A.L.; Sumner, M.J.; Berth-Jones, J.: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. **Br J Dermatol** 2000; 142: 52-58.
- Berth-Jones, J.; Graham-Brown, R.A.C.; Marks, R.; Camp, R.D.; English, J.S.; Freeman, K.; Holden, C.A.; Rogers, S.C.; Oliwiecki, S.; Friedmann, P.S.; Lewis-Jones, M.S.; Archer, C.B.; Adriaans B.; Douglas, W.S.; Allen, B.R.: Long-term efficacy and safety of cyclosporine in severe, adult atopic dermatitis. **Br J Dermatol** 1997; 136: 76-81.
- Salek, M.S.; Finlay, A.Y.; Luscombe, D.K.; Allen, B.R.; Berth-Jones, J.; Camp, R.D.; Graham-Brown, R.A.; Khan, G.K.; Marks, R.; Motley, R.J., et al.: Cyclosporin greatly improves the quality of life in adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Br J Dermatol** 1993; 129: 422-430.
- Reichrath, J.; Bens, G.; Bonowitz, A.; Tilgen, W.: Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. **J Am Acad Dermatol** 2005; 53: 273-283.
- Griffiths, C.E.; Katsambas, A.; Dijkmans, B.A.; Finlay, A.Y.; Ho, V.C.; Johnston, A.; Luger, T.A.; Mrowietz, U.; Thestrup-Pedersen, K.: Update on the use of cyclosporin in immune-mediated dermatoses. **Br J Dermatol** 2006; 155:1-16.
- Grattan, C.E.; Humphreys, F.; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee: Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. **Br J Dermatol** 2007; 157: 1116-1123.
- Vena, G.A.; Cassano, N.; Colombo, D.; Peruzzi, E.; Pigatto, P.; Neo-I-30 Study Group: Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **J Am Acad Dermatol** 2006; 55: 705-709.
- Galindo Bonilla, P.A.; Borja Segade, J.; Gomez Torrijos, E.; Feo Brito, F.: Urticaria and cyclosporine. **Allergy** 2002; 57: 650-651.
- Reitamo, S.; Granlund, H.: Cyclosporin A in the treatment of chronic dermatitis of the hands. **Br J Dermatol** 1994; 130: 75-78.
- Mendes, D.; Correia, M.; Barbedo, M.; Vaio, T.; Mota, M.; Gonçalves, O.; Valente, J.: Behcet's disease--a contemporary review. **J Autoimmun** 2009; 32: 178-188.
- Kotter, I.; Gunaydin, I.; Batra, M.; Vonthein, R.; Stübiger, N.; Fierlbeck, G.; Melms, A.: CNS involvement occurs more frequently in patients with Behcet's disease under cyclosporine A (CSA) than under other medications-- results of a retrospective analysis of 117 cases. **Clin Rheumatol** 2006; 25: 482-486.
- Usuki, K.; Sekiyama, M.; Shimada, T.; Shimada, S.; Kanzaki, T.: Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporin A. **Dermatology** 2000; 200: 324-327.
- Wetzig, T.; Sticherling, M.: Juvenile pityriasis rubra pilaris: successful treatment with cyclosporin. **Br J Dermatol** 2003; 149: 202-203.
- Ytterberg, S.R.: Treatment of refractory polymyositis and dermatomyositis. **Curr Rheumatol Rep** 2006; 8: 167-73.
- Iorizzo, L.J. 3rd; Jorizzo, J.L.: The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review. **J Am Acad Dermatol** 2008; 59: 99-112.
- Mii, S.; Niyama, S.; Kusunoki, M.; Arai, S.; Katsuoka, K.: Cyclosporine A as treatment of esophageal involvement in dermatomyositis. **Rheumatol Int** 2006; 27: 183-185.
- Terao, M.; Ozawa, K.; Inui, S.; Murota, H.; Yokomi, A.; Itami, S.: A case of dermatomyositis complicated with pneumomediastinum. **Mod Rheumatol** 2007; 17: 156-159.
- Takada, K.; Nagasaka, K.; Miyasaka, N.: Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. **Autoimmunity** 2005; 38: 383-392.
- Harman, K.E.; Albert, S.; Black, M.M.; British Association of Dermatologists: Guidelines for the management of pemphigus vulga-

- ris. **Br J Dermatol** 2003; 149: 926-937.
40. Ioannides, D.; Chrysomallis, F.; Bystrytn, J.C.: Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. **Arch Dermatol** 2000; 136: 868-872.
 41. Engineer, L.; Ahmed, AR.: Emerging treatment for epidermolysis bullosa acquisita. **J Am Acad Dermatol** 2001; 44: 818-828.
 42. Khatri, M.L.; Benghazeil, M.; Shafi, M.: Epidermolysis bullosa acquisita responsive to cyclosporine therapy. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2001; 15: 182-184.
 43. Maize, J.C. Jr.; Cohen, J.B.: Cyclosporine controls epidermolysis bullosa acquisita co-occurring with acquired factor VII deficiency. **Int J Dermatol** 2005; 44: 692-694.
 44. Cribier, B.; Frances, C.; Chosidow, O.: Treatment of lichen planus: an evidence-based medicine analysis of efficacy. **Arch Dermatol** 1998; 134: 1521-1530.
 45. Schepis, C.; Siragusa, M.; Lentini, M.: Erosive lichen planus: two uncommon cases. **Acta Derm Venereol** 2008; 88: 268-270.
 46. Canrotto, D.; Carbone, M.; Carrozzo, M.; Arduino, P.; Broccoletti, R.; Pentenero, M.; Gandolfo, S.: Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. **Br J Dermatol** 2006; 154: 139-145.
 47. Lee, MR.; Shumack, S.: Prurigo nodularis: a review. **Australas J Dermatol** 2005; 46: 211-218.
 48. Gupta, A.K.; Ellis, C.N.; Cooper, K.D.; Nickoloff, B.J.; Ho, V.C.; Chan, L.S.; Hamilton, T.A.; Tellner, D.C.; Griffiths, C.E.; Voorhees, J.J.: Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. **J Am Acad Dermatol** 1990; 22: 242-250.
 49. McDonald Hull, S.P.; Wood, M.L.; Hutchinson, P.E.; Sladden, P.E.: Guidelines for the management of alopecia areata. **Br J Dermatol** 2003; 149: 692-699.
 50. Grant-Kels, J.M.; Brenstein, M.L.; Rothe, M.: Dermatitis exfoliativa. En: Fitzpatrick, T.B.; Freedberg, I.M.; Eisen, A.Z; et ál.: *Dermatología en Medicina General*. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2009, págs.: 135-146.
 51. Amor, K.T.; Ryan, C.; Menter, A.: The use of cyclosporine in dermatology: part I. **J Am Acad Dermatol** 2010; 63: 925-946.
 52. Paul, C.F.; Ho, V.C.; McGeown, C.; Christophers, E.; Schmidtmann, B.; Guillaume, J.C.; Lamarque, V.; Dubertret, L.: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 year cohort study. **J Invest Dermatol** 2003; 120: 211-216.
 53. Somech, R.; Doyle, J.: Pseudotumor cerebri after allogeneic bone marrow transplant associated with cyclosporine a use for graft-versus-host disease prophylaxis. **J Pediatr Hematol Oncol** 2007; 29: 66-68.
 54. Doufexi, A.; Mina, M.; Ioannidou, E.: Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. **J Periodontol** 2005; 76: 3-10.
 55. Bencini, P.L.; Montagnino, G.; Sala, F.; De Vecchi, A.; Crosti, C.; Tarantino, A.: Cutaneous lesions in 67 cyclosporine-treated renal transplant recipients. **Dermatologica** 1986; 172: 24-40.
 56. Krupp, P.; Monka, C.: Side-effect profile of cyclosporine A in patients treated for psoriasis. **Br J Dermatol** 1990; 122(suppl 36): S47-56.
 57. Grossman, R.M.; Chevret, S.; Abi-Rached, J.; Blanchet, F.; Dubertret, L.: Long-term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. **Arch Dermatol** 1996; 132: 623-629.
 58. Griffiths, C.E.; Powles, A.V.; McFadden, J.; Baker, B.S.; Valdimarsson, H.; Fry, L.: Long-term cyclosporin for psoriasis. **Br J Dermatol** 1989; 120: 256-266.
 59. Doherty, S.D.; Van Voorhees, A.; Lebwohl, M.G.; Korman, N.J.; Young, M.S.; Hsu, S.: National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. **J Am Acad Dermatol** 2008; 59: 209-217.
 60. Grossman, R.M.; Delaney, R.J.; Brinton, E.A.; Carter, D.M.; Gottlieb, A.B.: Hypertriglyceridemia in patients with psoriasis treated with cyclosporine. **J Am Acad Dermatol** 1991; 25: 648-651.
 61. Stiller, M.J.; Pak, G.H.; Kenny, C.; Jondreau, L.; Davis, I.; Wachsmann, S.; Shupack, J.L.: Elevation of fasting serum lipids in patients treated with low-dose cyclosporine for severe plaque-type psoriasis. **J Am Acad Dermatol** 1992; 27: 434-438.

Dra. M.L. Marchese
mmarches@cas.austral.edu.ar