

La ciclosporina en la dermatología: nuestra experiencia ilustrada a través del reporte de casos seleccionados

Cyclosporine in dermatology: own experience illustrated by selected case reports

JOANNA SALOMON, JACEK C. SZEPETOWSKI, EUGENIUSZ BARAN

Department of Dermatology and Venereology, University of Medicine, Wrocław, Poland.

RESUMEN

LA CICLOSPORINA ES UN POTENTE AGENTE INMUNOSUPRESOR UTILIZADO PARA CONTROLAR LOS TRASPLANTES DE ÓRGANOS DESDE 1978. SU MECANISMO DE ACCIÓN ESTÁ BASADO PRINCIPALMENTE EN LA INHIBICIÓN DE LINFOCITOS T COOPERADORES. ACTUALMENTE SE LA UTILIZA EN DIFERENTES RAMAS DE LA MEDICINA, INCLUYENDO LA DERMATOLÓGIA. EN ESTE ESTUDIO SE OFRECE UNA REVISIÓN DEL USO DE LA CICLOSPORINA EN UNA VARIEDAD DE ENTIDADES DERMATOLÓGICAS. ADEMÁS, ILUSTRAMOS NUESTRA PROPIA EXPERIENCIA CON CICLOSPORINA PRESENTANDO CASOS SELECCIONADOS.

PALABRAS CLAVE: CICLOSPORINA, TERAPIA INMUNOSUPRESIVA, PSORIASIS, DERMATITIS ATÓPICA.

SUMMARY

CYCLOSPORIN IS A POTENT IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT INTRODUCED TO CONTROL ORGAN TRANSPLANTATION IN 1978. THE MECHANISM OF ITS ACTION IS MAINLY BASED ON INHIBITION OF T HELPER 1 CELLS. NOWADAYS IT IS WIDELY USED IN DIFFERENT BRANCHES OF MEDICINE, INCLUDING DERMATOLOGY. IN THE PRESENT PAPER THE REVIEW OF CYCLOSPORIN USE IN VARIETY OF DERMATOLOGICAL CONDITION IS GIVEN. MOREOVER OWN EXPERIENCE WITH CYCLOSPORIN ILLUSTRATED BY SELECTED CASE REPORTS IS PRESENTED.

KEY WORDS: CYCLOSPORINE, IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY, PSORIASIS, ATOPIC DERMATITIS.

Introducción

La ciclosporina es un polipéptido cíclico aislado de extractos del hongo del suelo *Tolyphocladium infantum* gams.¹ Inicialmente se esperaba que fuera un antifúngico, pero pronto se demostraron sus propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias. La ciclosporina fue usada por primera vez en trasplantes de órganos en 1978.² Desde entonces ha sido usada con éxito en numerosas enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo artritis reumatoide, uveítis, síndrome de Graves, enfermedad de Crohn, miastenia gravis y cirrosis biliar primaria.³ También se ha comprobado su efectividad en el tratamiento de algunas enfermedades cutáneas y autoinmunes.

El principal mecanismo de acción de la ciclosporina es la influencia en la etapa temprana de activación de células T. Inhibe la transcripción de la codificación del RNA men-

sajero para interleucina-2 (IL-2), interferon-gamma y factor de necrosis tumoral, y reduce la expresión de los receptores de la IL-2.⁴ Con estas propiedades, la ciclosporina afecta la activación y proliferación de las células T de ayuda y de los clones de células T citotóxicas. Al influir en la producción de muchas linfocinas, la ciclosporina tiene también efectos aditivos en el sistema inmune. Impide la función de las células presentadoras de antígeno e inhibe la fosfolipasa A₂, la cual resulta de un incremento en los niveles de PGE₂ y tromboxano.⁵ También inhibe la migración de los macrófagos y disminuye la expresión de las moléculas de adhesión del ICAM-1.

La ciclosporina ha sido usada en dermatología durante más de 20 años. Las indicaciones de tales tratamientos incluyen muchas entidades en las cuales los mecanismos inmunológicos y la actividad de varios clones de células T juegan un importante papel patogénico. Muchos años de experiencia han demostrado la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de algunas dermatosis crónicas tales como la psoriasis o la dermatitis atópica. Hay muchos reportes sobre la terapia con ciclosporina en pacientes con pioderma gan-

Correspondencia:

Jacek Szepietowski, MD, PhD, University of Medicine,
Wrocław, Poland. Phone: +48-71-7842288, Fax: +48-71-3687105
E-mail: jszepiet@derm.am.wroc.pl

grenoso, enfermedad de Behcet, liquen plano, alopecia areata, fotodermatosis, enfermedades del tejido conectivo y otras.^{1-3, 6} En este artículo presentamos nuestra propia experiencia en el tratamiento de varias entidades dermatológicas y la ilustramos con reportes de casos seleccionados.

Psoriasis

Como la estimulación del sistema inmune y la producción de citoquinas por linfocitos y queratinocitos juegan un papel esencial en la patogénesis de la psoriasis, la eficacia del tratamiento de ciclosporina en esta entidad está justificada. La ciclosporina está indicada primeramente en todos los casos severos y recalcitrantes de psoriasis, especialmente en la psoriasis artropática. Se recomienda una dosis inicial de 2.5-3 mg/kg/día y se puede aumentar a 5 mg/kg/día, dependiendo de la respuesta clínica.⁷ El efecto terapéutico máximo se obtiene generalmente después de 2-3 meses de tratamiento y debe ser continuado hasta por seis meses con dosis más bajas.

CASO 1

Paciente femenino de 28 años de edad con antecedentes familiares de psoriasis, con una psoriasis artropática recalcitrante y severa; fue hospitalizada en muchas ocasiones en nuestro departamento debido a las exacerbaciones de la enfermedad. La psoriasis se le diagnosticó hace veinte años. Al inicio de la enfermedad, el tratamiento clásico fue suficiente para mantener una mejoría clínica. Hace cinco años empezó a ser tratada periódicamente con metotrexate. Por aproximadamente tres años, la ciclosporina ha sido agregada para tratar las exacerbaciones de esta enfermedad. En marzo de 2002 se internó en nuestro departamento con psoriasis eritrodérmica que se desarrolló después de una infección del tracto respiratorio superior.

Al ser internada presentaba inflamación que involucraba toda la piel: lesiones eritematosas e infiltrativas de la piel con descamación, mezclándose pápulas solitarias y placas psoriasiformes. Las distrofias ungueales por psoriasis se observaron en todas las láminas ungueales. La paciente sufría de artralgias de las articulaciones de manos y pies y de dolor lumbar. Se administró antibioticoterapia y ciclosporina en dosis inicial de 5 mg/kg/día. Mejoró clínicamente después de 2 semanas y la dosis se disminuyó a 3.5 mg/kg/día. También se le dio tratamiento tópico con UVB de banda estrecha (311 nm). Gradualmente mejoró y después de un mes fue dada de alta con ciclosporina con dosis de mantenimiento de tres mg/kg/día.

La mejoría clínica se mantuvo durante un mes, después del cual la paciente se redujo la dosis de ciclosporina a 1.5 mg/kg/día. En julio de 2002 la paciente fue nuevamente internada con exacerbación de la psoriasis e infección purulenta del pie. Se dio antibioticoterapia y ciclosporina en dosis de tres mg/kg/día y nuevamente se le dio de alta con mejoría clínica. Ha sido manejada como paciente externa hasta el momento actual, con una condición estable.

Dermatitis atópica

La ciclosporina es altamente efectiva en el tratamiento de la dermatitis atópica para el curso grave y refractario de la terapia convencional. Esto se debe a la inhibición de la activación de las células T (las células T-cooperadoras son el principal componente del infiltrado cutáneo) y la supresión de la formación de IgE. La dosis recomendada de ciclosporina fue similar a la administrada en psoriasis.^{8, 9}

CASO 2

Paciente femenino de 56 años de edad, admitida a nuestro hospital debido a exacerbación de su dermatitis atópica. La enfermedad tenía 16 años de evolución. La paciente tenía también la sintomatología de la conjuntivitis alérgica primaveral. Sus antecedentes familiares de atopía eran negativos. La paciente fue hospitalizada en muchas ocasiones en nuestro departamento, cada vez que su piel estaba involucrada en un alto grado y las lesiones cutáneas se acompañaban de prurito muy intenso. Los niveles plasmáticos de IgE fueron siempre altos. Los tratamientos previos usados fueron antihistamínicos, hidroxicina, doxepina, azatioprina y PUVA, con mejoría temporal solamente.

La paciente desarrolló sintomatología gastrointestinal después del tratamiento con azatioprina, la cual tuvo que ser descontinuada. A su ingreso tenía lesiones eritematosas y pequeñas pápulas localizadas casi en toda su piel. Se observaba una gran área de liquenificación que cubría su cara, cuello, muñecas, manos y tronco. La piel estaba muy seca. También tenía excoriaciones diseminadas secundarias al rascado. Los niveles plasmáticos de IgE fueron de 28 333 U/ml. La eosinofilia periférica era muy alta: 1136/ μ l.

La paciente inicialmente fue tratada con antihistamínicos y PUVA, terapia con resultados pobres. Entonces la ciclosporina fue dada en dosis de 4 mg/kg/día. Se obtuvo una regresión rápida de las lesiones de la piel y remisión del prurito, y la paciente fue dada de alta después de una semana de tratamiento. Los niveles de eosinofilia disminuyeron a 658/ μ l. Ahora está con cuidados de paciente externa.

Pioderma gangrenosum

Hay reportes que demuestran la utilidad de la ciclosporina en casos que previamente no responden a corticosteroides, azatioprina o ciclofosfamida.^{10, 11} Se requieren en el tratamiento dosis de 6–10 mg/kg/día. La mejoría de las lesiones cutáneas generalmente ocurre dentro de las semanas de terapia, con completa curación en 1–3 meses.

CASO 3

Paciente femenino de 35 años de edad, hospitalizada por pioderma gangrenoso recurrente. La enfermedad tenía 11 años de evolución, con última recaída hace un año. Había sido previamente tratada con corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfonas. A su ingreso tenía una ulceración no muy profunda localizada en la pierna derecha, región inferior externa. El diámetro de la lesión era de 5 cm aproximadamente. El paciente refería dolor intenso de la pierna afectada. Se administró ciclosporina en dosis de 6 mg/kg/día. Hubo mejoría clínica, la inflamación disminuyó y la granulación se inició en la úlcera. Además la paciente mejoró del dolor. Después de 12 días de tratamiento la dosis de ciclosporina fue reducida y mantenida a 4 mg/kg/día. La paciente está ahora manejándose ambulatoriamente.

Líquen plano

El mecanismo de acción de la ciclosporina en líquen plano no es bien conocido. La explicación de los buenos resultados en el tratamiento de líquen plano con ciclosporina A pueden ser por la influencia de la proliferación de las células T, así como la inhibición de la expresión de las moléculas de adhesión.¹²

CASO 4

Paciente femenino de 56 años, con diabetes mellitus, fue ingresada a nuestro departamento con líquen plano atípico. Las lesiones cutáneas comenzaron a presentarse desde hacia medio año y estaban acompañadas por un prurito muy intenso. La paciente había sido tratada previamente con corticosteroides tópicos y antihitamínicos orales, con pobre respuesta clínica. A su ingreso numerosas pápulas rojo oscuras multilaterales afectaban la piel del tronco y de las extremidades inferiores. Algunas pápulas eran del tipo inflamatorio agudo, con centros exudativos. Estas lesiones morfológicamente simulaban eritema multiforme. En la mucosa oral se encontraron pápulas blancas agrupadas.

Por la historia de diabetes, la terapia con corticosteroides no fue instituida y a la paciente se le dio ciclosporina en una dosis inicial de 4 mg/kg/día. Además se le administró hidroxicina 25 mg dos veces al día e insulina humana en dosis adecuadas. Se usaron corticoides tópicos de mediana potencia. El prurito remitió después de 3–4 días de tratamiento, y después de una semana se observó la regresión de los síntomas de la mucosa, así como también mejoría de las manifestaciones cutáneas. Después de dos semanas de tratamiento la dosis de ciclosporina fue reducida a 3 mg/kg/día y después de 1.5 meses de tratamiento nuevamente reducida a dosis de 2 mg/kg/día. Después de 3.5 meses de tratamiento, las lesiones cutáneas desaparecieron completamente y la ciclosporina se suspendió. No hubo recurrencia en un año de seguimiento posterior al tratamiento.

Pénfigo vulgar

Tambien se ha informado la buena respuesta del pénfigo vulgar al tratamiento con ciclosporina.¹³ Aunque la monoterapia tiene eficacia limitada, una significante remisión de lesiones cutáneas se observa cuando se usa la ciclosporina con corticosteroides orales, permitiendo reducir la dosis de estos últimos, o con otros agentes inmunosupresores. La dosis más frecuentemente recomendada es de 4–6 mg/kg/día.

CASO 5

Paciente masculino de 44 años de edad, con pénfigo vulgar desde hace 6 años. Desde entonces ha sido tratado continuamente con corticosteroides orales y, periódicamente, metotrexate. Se ha hospitalizado repetitivamente por exacerbaciones de su enfermedad. En la última ocasión presentaba grandes bolas y erosiones principalmente en tronco y extremidades.

Debido a las complicaciones causadas por el tratamiento crónico de corticosteroides (osteoporosis y fracturas patológicas), el tratamiento con ciclosporina fue administrado en dosis de 5 mg/kg/día. Se suspendieron gradualmente los corticosteroides, y se administró al paciente metotrexate 7.5 mg/semana. Al obtenerse la remisión de las lesiones cutáneas se continuó esta terapia combinada durante tres meses, después de lo cual se suspendió el metotrexate. Cuatro meses más tarde la dosis de ciclosporina fue reducida. Durante la terapia fueron observados algunos efectos adversos, tales como hiperplasia gingival leve e incremento periódico de los niveles de creatinina plasmática y disminución de la depuración de la creatinina; sin embargo, no fue necesario descontinuar la ciclosporina.

Necrolisis epidérmica tóxica (NET)

Es una enfermedad rara relacionada con los medicamentos y puede ser mortal. La etiopatogénesis no es clara, aunque se ha encontrado similaridad con la enfermedad de injerto contra huésped. La ciclosporina tiene efectos benéficos en NET, y debe ser considerada como el tratamiento de elección en la etapa temprana para frenar el proceso inmunopatológico primario.

CASO 6

Paciente masculino de 48 años de edad, ingresado a nuestro departamento por un rash extenso. Dos días antes de su ingreso tomó tabletas de 500 mg de paracetamol por dolor de muelas. Tres horas después de la última dosis de paracetamol el paciente notó el inicio de un prurito generalizado y las primeras lesiones cutáneas. El examen físico demostró una erupción eritematosa diseminada con ampollas grandes y tensas en el tronco y las extremidades, involucrando un 70% de la superficie corporal, signo de Nikolsky positivo y necrosis epidérmica evidente en algunas áreas.

En la mucosa oral se observaron erosiones múltiples y dolorosas. La biopsia de piel mostró ampollas superepidérmicas y edema importante de la dermis con un infiltrado de linfocitos e histiocitos, características todas compatibles con NET. Además del tratamiento antimicrobiano con doxiciclina y cuidados de terapia intensiva, incluyendo la remoción de la epidermis necrótica, limpieza y secado de las áreas erosionadas, el paciente fue tratado con 10 mg/kg/día de ciclosporina aunado a prednisona 40 mg/día. Después de dos días las ampollas dejaron de progresar y en los siguientes días sus condiciones generales mejoraron importantemente. Al séptimo día de tratamiento con ciclosporina la dosis fue reducida a 8 mg/kg/día y se suspendió tres días más tarde. El tratamiento con prednisona se continuó en dosis reducidas por una semana más. Después de este periodo todas las lesiones de piel y mucosas habían sanado completamente.

Discusión

La introducción de la ciclosporina en el cuidado dermatológico ha creado nuevas posibilidades de tratamiento, especialmente en entidades con patogenia inmunológica. Las dosis bajas de ciclosporina, como se usan en dermatología, parecen seguras y rara vez causan efectos adversos. Un problema clínico importante es el hecho de que muchas dermatosis crónicas tienen relapsos al suspender la ciclosporina. Debido a esto, el método terapéutico más frecuente-

menre recomendado es la reducción gradual de la dosis y la administración de dosis de mantenimiento por lo menos durante algunos meses. Sin embargo, la ciclosporina parece ser beneficiosa en el control del curso de severidad o en condiciones recalcitrantes, y es efectiva en el manejo de algunas exacerbaciones de entidades crónicas.

Aunque la ciclosporina es mucho menos mielotóxica y causa menos susceptibilidad a las infecciones que otros inmunosupresores, su administración no está libre de varios efectos adversos. Uno de los más frecuentes es la nefrotoxicidad, generalmente reversible con dosis de reducción. Otro efecto adverso puede ser la inducción de hipertensión o empeorar la preexistente, hiperlipidemia, hiperplasia gingival y hipertricosis. Generalmente, la incidencia de infecciones es más baja en los pacientes tratados con ciclosporina que con otras drogas inmunosupresoras; sin embargo,

CUADRO I*Dermatoses tratadas con ciclosporina**Dermatoses que responden bien*

psoriasis grave o artropática

pioderma gangrenosum

dermatitis atópica

líquen plano diseminado

enfermedad de Behçet

fotodermatosis crónicas

necrolisis epidérmica tóxica

Dermatoses tratadas con efecto moderado

alopecia areata

arteriolisis severa alérgica

penfigoide

síndrome de Sweet

Dermatoses de respuesta impredecible

lupus eritematoso sistémico

enfermedad mixta del tejido conectivo

pitiriasis rubra pilar

granuloma anular

Dermatoses con uso adicional de ciclosporina

penfigo vulgar

dermatomiositis

penfigoide

epidermolisis bulosa adquirida

puede presentarse alta frecuencia de infecciones por virus Ebstein-Barr, citomegalovirus y *Pneumocystis carinii*. No hay información convincente a corto plazo de que dosis bajas de ciclosporina incrementen el riesgo de malignidad, aunque se aconseja tener precaución.

Debido a que el tratamiento con ciclosporina puede causar varias alteraciones metabólicas, es esencial el monitoreo cuidadoso de estos pacientes. Para iniciar la terapia deben practicarse las siguientes evaluaciones físicas y de laboratorio: presión arterial, peso corporal, BH, con diferencial, electrolitos séricos, creatinina, ácido úrico, pruebas de función hepática y de depuración de creatinina. La presión arterial y los niveles de creatinina plasmática deben ser monitoreados cada dos semanas, y los demás exámenes cada cuatro semanas durante el tratamiento con ciclosporina en enfermedades dermatológicas.^{1, 2, 6} La ciclosporina debe ser descontinuada cuando los niveles de creatinina plasmática sean mayores de 30% del nivel base o en el caso de hipertensión que no responda a tratamiento farmacológico.⁶

Basándonos en los datos de la literatura y de nuestra experiencia, podemos dividir las dermatosis en grupos, dependiendo de su respuesta al tratamiento con ciclosporina (Cuadro 1). El primer grupo consiste en enfermedades que responden bien a la ciclosporina. El segundo grupo, entidades tratadas con ciclosporina con respuesta moderada. En el tercer grupo, las dermatosis con respuesta incierta a la ciclosporina. Hay también enfermedades en las cuales la ciclosporina juega un importante papel adicional, permitiendo reducir la dosis de corticosteroides y acortando el periodo de tratamiento.^{6, 15} ☺

REFERENCIAS

- Kauvar AB, Stiller MJ. *Cyclosporine in dermatology: pharmacology and clinical use*. Int J Dermatol 1994; 33: 86-96
- Calne RY, White DJG, Thiru S et al. *Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors*. Lancet 1978; ii: 1323-1327
- Biren CA, Barr RJ. *Dermatologic applications of cyclosporine*. Arch Dermatol 1986; 122: 1028-1032
- Borel JF, DiPadova F, Mason J et al. *Cyclosporine*. Pharmacol Rev 1989; 41: 239-439
- Hess AD, Esa AH, Colombani PM. *Mechanism of action of cyclosporine: effects on cells of the immune system and on subcellular events in T cell activation*. Transplant Proc 1988; 20: 29-40
- Wasik F, Wasik A. *Indications to cyclosporine therapy in dermatology*. Medipress 1999; suppl. 4: 4-6
- Finzi AF, Ippolito F, Paonesi E et al. *Cyclosporine therapy in psoriasis: recommendations for treatment*. Dermatology 1993; 187 (suppl 1): 38-40
- Logan RA, Camp RDR. *Severe atopic eczema: response to oral cyclosporine A*. J R Soc Med. 1988; 81: 417-418
- Taylor RS, Cooper KD, Headington JT et al. *Cyclosporin therapy for severe atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 580-583
- Curley RK, MacFarlane AW, Vickers CFH. *Pyoderma gangrenosum treated with cyclosporine A*. Br J Dermatol 1985; 113: 601-604
- Matis WL, Ellis CN, Griffiths CE, Lazarus GS. *Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine*. Arch Dermatol 1992; 128: 1519-1529
- Ho VC, Gupta AK, Ellis CN et al. *Treatment of severe lichen planus with cyclosporine*. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 64-68
- Barthelemy H, Frappaz A, Cambazard F et al. *Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporine*. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 1262-1266
- Szepietowski J, Wasik F, Szybejko-Machaj G, Maj J. *Toxic epidermal necrolysis successfully treated with cyclosporin. Report of three cases*. J Eur Acad Dermatol Venereol 1997; 9: 169-172
- Wasik F, Kolodziej T. *Indications to cyclosporine therapy in immunologic skin diseases*. Medipress 1999; suppl 4: 15-17