

11212
9
2eº



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Curso de Especialización en Dermatología
Servicio de Dermatología y Micología Médica

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social

DOSIS MINIMA OPTIMA DE CICLOSPORINA ORAL
PARA EL TRATAMIENTO DE PSORIASIS EN PLACAS
SEVERA

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A I
DR. ADRIAN HERNANDEZ MURILLO

DIRECTOR DE TESIS,
Dr. Alfredo Arevalo López



IMSS

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1993



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
OBJETIVOS.....	5
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	6
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	22
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFIA	24

INTRODUCCION

La psoriasis es una dermatosis frecuente, de etiología desconocida y naturaleza compleja, caracterizada por fenómenos inflamatorios e hiperplasia epidérmica en los sitios afectados (1).

El factor genético parece tener un papel importante, sin embargo no está presente en todos los casos. Es probable la participación de factores exógenos (11).

Se desconocen los mecanismos que producen la enfermedad. Recientemente, se ha destacado el papel de los linfocitos T cooperadores y de ciertas linfocinas y moléculas de adhesión celular. La identificación de estos factores de índole inmunológico, no sólo representaría una aproximación en la comprensión del mecanismo etiopatogénico, sino que además puede constituir un sustrato con implicaciones terapéuticas (2-3). Las lesiones psoriasicas pueden aparecer donde el influjo de células de Langerhans y linfocitos T cooperadores, rebasa los mecanismos supresores normales de la epidermis. El diagnóstico de psoriasis es sencillo y básicamente es clínico. El 90% de los pacientes sólo requieren manejo tópico y los agentes reductores son los más empleados (p.ej. alquitrán de hulla). El manejo sistémico se reserva para formas severa de la enfermedad. Siendo metotrexate y retinoides los medicamentos más utilizados, que si bien es cierto han demostrado ser efectivos, van acompañados de efectos adversos con relativa frecuencia, por lo tanto, es deseable contar con un tratamiento alternativo en psoriasis severa, refractaria al manejo tópico.

La ciclosporina ha sido utilizada en el tratamiento de la psoriasis, en los últimos cinco años, teniendo como antecedente su uso

por parte de Mueller y Herrman en 1979, quienes fueron los primeros en utilizar este fármaco en psoriasis.

La ciclosporina es un polipéptido cíclico compuesto de 11 aminoácidos secuenciales. El posible mecanismo de acción -decremento en la síntesis de linfocinas a cargo de los linfocitos T activados, y conservación relativa de la función supresora (4)- sugiere que este fármaco puede ser efectivo en el tratamiento de psoriasis. La concentración sanguínea de ciclosporina en voluntarios sanos se alcanza en un lapso de 2.3 a 4.1 horas después de la administración por vía oral (4).

La relación entre dosis y concentración sanguínea tiende a ser lineal por abajo de 700 mg, pero no así a altas concentraciones (1400 mg). No hay relación entre concentración sanguínea y alteraciones renales (16). El intervalo de dosis recomendado para pacientes psoriásicos (2.5 a 5 mg/kg/día) queda comprendido en la porción lineal de esta curva (4).

La absorción puede ser influenciada por varios factores como motilidad gástrica, ingesta de alimentos, flujo y composición biliar y medicamentos concomitantes.

La biodisponibilidad se estima que varía de 21 a 52% con una media de 34%. La biotransformación involucra a la isoenzima citocromo P-450 III. La eliminación se encuentra en rangos de 0.45 a 0.91 l/min, con un valor promedio de 0.66 l/min. La eliminación es bifásica, y la vida media terminal varía de 8.1 a 15.4 h (10).

Se ha efectuado una serie de estudios (6-13), usando ciclosporina en psoriasis severa, refractaria a otras formas de tratamiento sistémico y/o PUVA (psoralenos más radiación ultravioleta A). Los

resultados pueden ser resumidos en la siguiente forma:

Índice de respuesta. El efecto general en psoriasis en placas, ha mostrado una reducción mayor del 50% del PASI (índice de severidad por área de psoriasis), en el 97% de los pacientes y remisión completa en el 76%. Se ha observado que el índice de respuesta está influenciado por la dosis. A una dosis de 5 mg/kg/día, se observa mejoría rápida y relevante en las primeras 2 a 3 semanas y un efecto completo después de 2 a 8 semanas, en la mayoría de los pacientes. Con una dosis más baja (2 a 4 mg/kg/día), la presentación del efecto es más lenta.

Recidivas. Después de la interrupción brusca de ciclosporina, las recaídas aparecieron en todos los pacientes después de 1 a 12 semanas. No hay información disponible aún, sobre la experiencia con esquemas de reducción gradual. El tratamiento continuo con una dosis de 5 mg/kg/día, induce remisión sostenida. No se tiene experiencia con el tratamiento de sostén con dosis menores.

Seguridad y tolerancia. Los efectos adversos relevantes son: alteraciones renales, hipertensión arterial, neoplasias y otros.

En estudios clínicos previos, se ha requerido suspensión del tratamiento en 7.2% de los pacientes, por disfunción renal, hipertensión arterial y alteraciones gastrointestinales (8).

Los efectos renales se pueden producir por cambios funcionales y estructurales, que involucran túbulos proximales y arteriolas aferentes. La disfunción tubular provoca disminución en los niveles de magnesio sérico e incremento en los niveles de potasio y ácido úrico, séricos. Estos cambios habitualmente no han tenido traducción clínica (17,18,19). El decremento en la perfusión renal,

ocasiona incremento en los niveles séricos de creatinina y urea. A dosis de 2.5 y 5 mg/kg/día la creatinina sérica se incrementó en un 4 y 13% respectivamente. El riesgo de cambios estructurales es bajo cuando la dosis máxima es de 5 mg/kg/día (19).

Hipertensión arterial. En general, se ha encontrado hipertensión arterial en el 10.6% de los pacientes. La frecuencia varía según la dosis: 10% con dosis de 2.5 mg/kg/día, 11.9% a dosis de 5 mg/Kg/día (19).

Cáncer. En 842 pacientes tratados, se observaron 6 casos de lesiones premalignas y malignas en piel (20).

Infección. La frecuencia es baja, 5% a dosis de 2.5 mg/kg/día y 6% a dosis de 5 mg/kg/día, predominando infecciones de vías respiratorias altas (20).

Otros efectos. Hipertricosis: 3% a dosis de 1.25 y 2.5 mg/kg/día y 14% a dosis de 5 mg/kg/día.

Los efectos gastrointestinales se presentan en el 10% de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿La administración de ciclosporina a dosis de 2.5 y 4 mg/kg/día, es efectiva y segura en el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas?

HIPOTESIS.

La administración de ciclosporina por vía oral, en dosis de 2.5 y 4 mg/kg/día son efectivas y seguras en el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas.

OBJETIVOS.

- a) Determinar la dosis óptima (2.5; 4 ó 5 mg/kg/día), respecto a eficacia, seguridad y tolerancia de la ciclosporina, para la inducción de remisión de psoriasis en placas, severa.
- b) Identificar las recidivas después de la interrupción de la ciclosporina (observación postratamiento).

DISEÑO DEL ESTUDIO**TIPO DE ESTUDIO**

Prospectivo, longitudinal y descriptivo.

SELECCION DE PACIENTES

Número: cinco pacientes.

Sexo: ambos.

Edad: 18-60 años.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Hoja de consentimiento.
- b) Psoriasis en placas, severa: con un PASI, mayor o igual, a 18.
El PASI es el principal parámetro para evaluar la eficacia, es el índice de severidad por área de psoriasis. Representa una escala de medición clínica, que considera la severidad de las lesiones cutáneas, así como la extensión de la superficie corporal afectada por regiones (15). Esta evaluación se registra en forma individual para cada paciente, en la hoja respectiva.
- c) Sin respuesta al tratamiento tópico convencional y al tratamiento sistémico previo (PUVA, metotrexate y retinoides).
- d) Los pacientes con artropatía psoriásica, pueden ser incluidos.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Tratamiento con retinoides, PUVA, o con metotrexate, en las cuatro semanas previas al inicio del estudio.
- b) Tratamiento tópico específico, con excepción de vaselina sólida, fórmulas con ácido salicílico a una concentración menor de 10%; y glucocorticoides en casos de exacerbación dentro de la última semana previa al inicio del estudio.
- c) Creatinina sérica mayor de 1.2 mg/dl.

- d) Bilirrubinas o enzimas hepáticas en un nivel, dos veces mayor del límite superior normal (laboratorio local).
- e) Hiperkalemia (concentración mayor de 4.5 mEq/l).
- f) Hipertensión arterial sistémica (presión diastólica mayor de 95 mmHg, después de 5 minutos de mantenerse sentado). Pacientes hipertensos con tratamiento médico, y controlados, pueden ser incluidos.
- g) Cáncer o historia de cáncer, incluyendo el de piel.
- h) Infección bacteriana, viral, micótica, severa y no controlada.
- i) Embarazo o lactancia.
- j) Mujeres en edad fértil, que no usan ningún método anticonceptivo, o en quienes no se pueda descartar embarazo.
- k) Tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos (p.ej, aminoglucósidos), o aquellos que modifican la farmacocinética de la ciclosporina (ketoconazol, macrólidos, hidantoinatos, barbitúricos, rifampicina, isoniacida, carbamacepina, valproato de sodio).
- l) Tratamiento con agentes citostáticos, glucocorticoides por vía oral, PUVA, UV-B, o retinoides.
- m) Insuficiencia cardiaca.
- n) Epilepsia.
- o) Farmacodependencia y/o alcoholismo.
- p) Síndrome de mala-absorción intestinal.

CRITERIOS DE ELIMINACION

I) Interrupciones no sustituidas:

- . Voluntarias: A petición del paciente y sin que ésto afecte su atención médica subsecuente en nuestro servicio.

- . Enfermedad grave asociada.
- . Cirugía mayor.
- . Embarazo.
- . Cualquier efecto adverso no corregible a través de la reducción de la dosis.

II) Interrupciones sustituidas:

- . Los pacientes perdidos en el seguimiento, aquellos que no hayan cumplido con las instrucciones o no se hayan apegado al protócolo, serán separados y sustituidos.

TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA

- a) Presentación: Ciclosporina en cápsulas de gelatina, de 25 y 100 mg c/u.
- b) Los pacientes se pesaron sin zapatos y sin ropa.
- c) En caso de que la dosis-día, correspondiente no se completara con un número exacto de cápsulas (25 y 100 mg), se dió una dosis inmediata ajustable. En estas situaciones se determinó la dosis promedio (dosis de ciclosporina administrada por kilogramo por día), ejemplo: dosis 2.5 mg/kg/día. Paciente 51 kg, se administró 125 mg/día, la dosis promedio fue: 2.45 mg/kg/día.
- d) Las cápsulas de ciclosporina fueron donadas por Sandoz Pharma Ltd.

ASPECTOS ETICOS

La inclusión de los pacientes en el estudio, tuvo como requisito su autorización por escrito, a través de una hoja de consentimiento informado.

METODOLOGIA DEL TRATAMIENTO

I.-FASE DE TRATAMIENTO

a) Dosificación, de las semanas 0-6:

Se evaluó el PASI antes de iniciar el estudio (PASI basal).

Todos los pacientes recibieron 2.5 mg/kg/día de ciclosporina, en dos tomas (mañana y noche), después de los alimentos como dosis inicial.

b) Dosificación, de las semanas 6-12:

En la semana 6, se evaluó nuevamente el PASI. Si había una reducción mayor del 33% (comparado con el PASI basal), no se modificaba la dosis inicial. Pero si la reducción era menor del 33%, entonces la dosis se incrementaba a 4 mg/kg/día. De esta manera, durante las semanas 6-12, los pacientes recibieron ya sea, 2.5 ó 4 mg/kg/día de ciclosporina.

c) Dosificación, de las semanas 12-18:

En la semana 12, se evaluó el PASI. Los pacientes con 2.5 mg/kg/día, que mostraron una reducción del PASI mayor del 66%, continuaron con la misma dosis; en cambio si la reducción era menor de ese porcentaje, la dosis se incrementaba a 4 mg/kg/día y a 5 mg/kg/día, si la dosis previa era de 4 mg/kg/día.

La evaluación final se hizo en la semana 18, y se consideró como un éxito, cuando los pacientes presentaban una reducción mayor del 66% en el PASI.

La recidiva se definió como la reactivación de la enfermedad, en un paciente en el que previamente se había alcanzado un éxito. De este modo, el PASI alcanzó nuevamente un valor que representó más de 50% del índice que tuvo el paciente en forma basal. Duración total del tratamiento: 18 semanas. Con un periodo de seguimiento de 8 semanas.

II.-AJUSTE DE LA DOSIS

La dosis de ciclosporina se disminuyó en un 25%, en caso de:

- a) Incremento de creatinina sérica mayor del 50%, en relación al valor basal, o bien por arriba de 1.5 mg/dl. En caso de un incremento del 100% sobre el valor basal, se suspendería su administración.
- b) Incremento en el nivel sérico de potasio, por arriba del límite superior (4.5 mEq/l).
- c) Incremento en la concentración de bilirrubinas séricas, o de las enzimas hepáticas, mayor del 100% sobre el valor basal, o tres veces por arriba del límite superior (laboratorio local). Si la anormalidad no se corregía en la siguiente visita, la dosis se reducía otro 25%. Si con ésto, no se lograba el efecto deseado, se interrumpía el medicamento y el paciente entraba en la fase de observación post-tratamiento (P-to).
- d) El desarrollo de hipertensión arterial, confirmada (presión diastólica mayor de 95 mmHg, en dos visitas consecutivas y luego de mantenerse sentado por cinco minutos). Se iniciaba tratamiento antihipertensivo, de acuerdo con los esquemas utilizados en nuestro hospital (Servicio de Nefrología). No se modificaba la dosis de ciclosporina.

Si la presión arterial no se controlaba al cabo de un mes (salvo la opinión del Servicio de apoyo), la dosis de ciclosporina se reducía en un 50%, o si la hipertensión arterial persistía, se suspendía. Si había un incremento en la presión diastólica, por arriba de 110 mmHg, se suspendía el medicamento.

III.-INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO

- a) Incremento de creatinina sérica, mayor del 100% sobre el valor basal, o respuesta parcial a la reducción de la dosis.
- b) Incremento en los niveles de potasio sérico, bilirrubinas totales o enzimas hepáticas, que no corregían con la reducción de la dosis.
- c) Hipertensión arterial, que no respondían a la reducción de la dosis o presión diastólica mayor de 110 mmHg.
- d) Infección bacteriana, viral o micótica, severa.
- e) Embarazo.
- f) Intervención quirúrgica.
- g) A petición del paciente.

IV.-PRECAUCIONES

- a) Sobredosis de ciclosporina.

Existe poca información en relación al tratamiento de sobredosis aguda de ciclosporina. Se tomaron todas las medidas generales de apoyo. La ciclosporina no es dializable en un grupo significativo de pacientes y tampoco se elimina por hemoperfusión con carbono. La DL-50, es de 2 329 mg/kg en ratones, 1 480 mg/kg en conejos. Debido a la absorción lenta por vía oral, la provocación del vómito o el lavado gástrico puede ser de utilidad hasta cuatro horas después de la administración del medicamento. La hospitalización es necesaria para la atención de este evento (18).

En caso de que se presentaran los efectos colaterales después de suspendida la ciclosporina se contaría con el apoyo de los servicios de Medicina Interna y Nefrología.

b) Medicamentos concomitantes.

Como se menciona antes, el tratamiento con retinoides, metotrexate, UV-B y PUVA, fueron suspendidos por lo menos cuatro semanas antes del inicio del estudio. El tratamiento local específico se suspendió por lo menos una semana antes del inicio del estudio.

Durante el estudio no se permitió el uso concomitante de otros medicamentos y tratamientos, como los ya mencionados. Se evitó el manejo local específico en la primera parte del estudio, excepto para las lesiones en piel cabelluda y palmas de la mano. Sólo se permitió como tratamiento local, sustancias con un efecto inespecífico tales como, petrolato blanco sólido, preparados que contengan ácido salicílico en una concentración menor del 10% y corticoesteroides tópicos en el caso de un brote o exacerbación del padecimiento, durante la primera parte del estudio.

Se evitaron medicamentos nefrotóxicos, con interacción farmacológica conocida con ciclosporina, así como el uso de diuréticos "ahorradores" de potasio.

Se permitió el tratamiento para padecimientos asociados, con medicamentos no mencionados anteriormente. Existe la sospecha que los anti-inflamatorios no esteroides incrementan la nefrotóxicidad de la ciclosporina. En caso de ser necesario se prescribió paracetamol como analgésico. Cuando se administraron anti-inflamatorios no esteroides, se tuvo cuidado especial y control estricto sobre la creatinina sérica.

V.-EVALUACION Y SEGUIMIENTO

a) Parámetros de eficacia:

- . PASI: constituyó la escala de medición. Su determinación así como el examen clínico de los pacientes, estuvo a cargo de los investigadores.
- . Afección ungueal.
- . Artropatía.

b) Parámetros de seguridad y tolerancia:

- . La descripción de las actividades y sus tiempos, estuvieron contenidas en el cronograma respectivo.
- . Examen físico completo.
- . Tensión arterial, después de cinco minutos de descanso (senta do), con dos mediciones y considerando el valor promedio.
- . Peso corporal.
- . Concentración sérica de creatinina, bilirrubinas totales, enzimas hepáticas.
- . Hemoglobina, fórmula blanca (cuenta diferencial), plaquetas.
- . Exámen general de orina.
- . Efectos adversos.
- . Medicamentos concomitantes.
- . Medición de niveles sanguíneos de ciclosporina: por la técnica de RIA, en el Hospital de Cardiología C.M.N. Siglo XXI.

ANALISIS ESTADISTICO

Los valores obtenidos de la evaluación (PASI) se dieron en escala ordinal, el contraste de las diferencias se efectuaron por medio de análisis de varianza de 2 dosificaciones de rango de Friedman.

(21).

RESULTADOS

Se incluyeron cinco pacientes que fueron estudiados durante el período comprendido del 13 de marzo al 17 de diciembre de 1992. Todos los pacientes eran del sexo masculino, con edades de 21 a 53 años (\bar{x} = 38.6 \pm 13.79 años), con psoriasis en placas, severa de larga evolución. El PASI inicial varió de 18.6 a 26.1 (\bar{x} = 21.1). Todos los pacientes habían recibido tratamiento sistémico (metotrexate, corticoesteroides y sulfasalazina), así como manejo tóxico a base de reductores y en algunos casos de corticoesteroides (cuadro 1).

Se observó una respuesta rápida mayor del 75%, en tres pacientes, durante las primeras 6 semanas de tratamiento con ciclosporina en forma significativa ($p < 0.05$). Para el final del mismo (semana 18), tres pacientes mostraban una mejoría superior al 89%, respecto del valor basal (cuadro 2, gráfica 1 y 2).

En uno de los pacientes (#3), fracasó el tratamiento, siendo el único caso que ameritó incremento de la dosis hasta 5 mg/kg/día. Los efectos adversos se resumen en el cuadro 3, los predominantes fueron los de origen renal y consistieron en hiperkalemia leve que corrigió con reducción de la dosis en un 25%. Otros efectos adversos fueron: hipertensión arterial leve, hiperuricemia e hipertrigliceridemia. Todos los efectos fueron reversibles y no tuvieron traducción clínica. Ningún paciente presentó alteración en los niveles de hemoglobina, cuenta de leucocitos y plaquetas, creatinina y magnesio sérico; y exámen general de orina. Los niveles séricos de ciclosporina se mantuvieron en límites normales.

En el seguimiento post-tratamiento (cuadro 4), dos de los cinco pacientes mantienen remisión alcanzada al final del tratamiento; dos pacientes presentaron recaídas (reaparición de lesiones psoriasisicas en un nivel del 50% o más en relación al valor basal del PASI). Uno de estos pacientes (caso #4) ameritó interrupción del tratamiento en la semana 14 por hiperkalemia persistente y a partir de ese momento la mejoría que había alcanzado (93.1%) disminuyó hasta un 51.3%, para el final de la fase de tratamiento. Como un problema asociado el paciente presentó un episodio de artropatía psoriasisica a nivel pélvico.

CUADRO 1
TRATAMIENTOS PREVIOS

PACIENTE	TOPICO	SISTEMICO
1	VASELINA SALICILADA ALQUITRAN HULLA	METOTREXATE
2	VASELINA SALICILADA ALQUITRAN HULLA CORTICOESTEROIDES	METOTREXATE
3	VASELINA SALICILADA ALQUITRAN HULLA CORTICOESTEROIDES	SULFASALAZINA CORTICOESTEROIDES
4	VASELINA SALICILADA	CORTICOESTEROIDES
5	VASELINA SALICILADA ALQUITRAN HULLA CORTICOESTEROIDES	SULFASALAZINA METOTREXATE

Servicio Dermatología
H.E. C.M.N. Siglo XXI

CUADRO 2
 TRATAMIENTO PSORIASIS CICLOSPORINA V.O.
 EPICACIA

PACIENTE	EDAD (a)	SEXO	PASI (% MEJORIA)			
			BASAL	SEM 6	SEM 12	SEM 18
(1)	36	M	18.6	1.9 (89.7) *	0.6 (96.0) *	0 (100) *
(2)	52	M	26.1	1.8 (93.0) *	3.6 (86.2) *	2 (92.3) *
(3)	53	M	21.6	15.6 (27.7)	14.8 (31.4)	18.6 (13.8)
(4)	21	M	18.9	3.9 (79.3) *	1.3 (93.1) *	9.2 (51.3)
(5)	31	M	20.3	18.4 (9.4)	6.6 (67.5) *	2.2 (89.1) *

* $\chi^2 = 9.24$ $P < 0.02$

Servicio Dermatología
 H.E. C.M.N. Siglo XXI

CUADRO 3
 TRATAMIENTO PSORIASIS CICLOSPORINA V.O.
 SEGURIDAD

PACIENTE	DOSIS (mg/kg)	EPECTOS ADVERSOS	OBSERVACIONES
(1)	2.5	NINGUNO	NINGUNO
(2)	2.5	HIPERKALEMIA LEVE (SEM 6) HIPERTENSION ARTERIAL (SEM 8) HIPERKALEMIA LEVE (SEM 12)	REDUCCION DOSIS Y CORRECCION
(3)	2.5	HIPERKALEMIA LEVE (SEM 4)	REDUCCION DOSIS Y CORRECCION
(4)	2.5	HIPERKALEMIA LEVE (SEM 4) HIPERKALEMIA LEVE (SEM 12) HIPERKALEMIA LEVE (SEM 14)	REDUCCION DOSIS Y CORRECCION REDUCCION DOSIS/PERSISTENCIA INTERRUCCION
(5)	2.5 4.0	HIPERURICEMIA (SEM 2-12) HIPERTRIGLICERIDEMIA (SEM 12)	SIN AJUSTE DE DOSIS REDUCCION DOSIS/FIN TX.

Servicio Dermatología
 H.E. C.M.N. Siglo XXI

CUADRO 4
 TRATAMIENTO PSORIASIS CICLOSPORINA V.O.
 SEGUIMIENTO

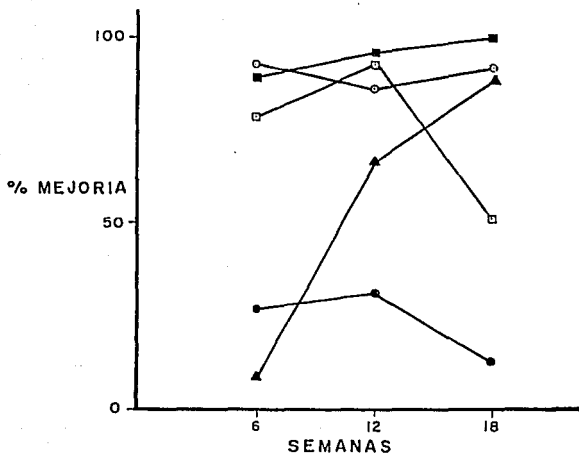
PACIENTE	DOSIS (mg/kg)	MEJORIA (SEM 18)	EVOLUCION POST-TX
(1)	2.5	100%	REMISION
(2)	2.5	92.3 %	RECAIDA (8 SEMANAS)
(3)	2.5 → 5	13.8 %	FRACASO
(4)	2.5	51.3 %	RECAIDA (4 SEMANAS)
(5)	2.5 → 4	89.1 %	REMISION

Servicio Dermatología
 H.E. C.M.N. Siglo XXI

ESTE TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

TRATAMIENTO PSORIASIS CICLOSPORINA

E F I C A C I A



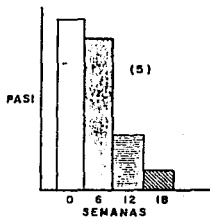
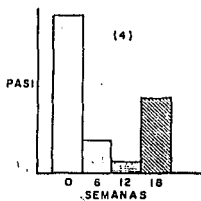
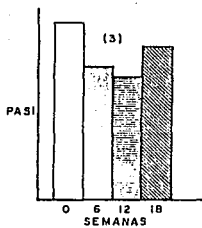
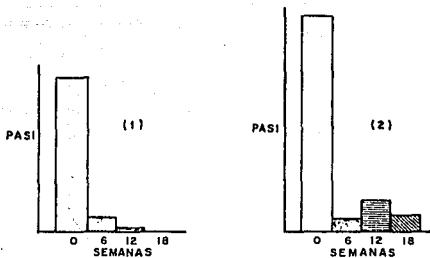
PACIENTES

(1) ■ (2) ○ (3) ● (4) □ (5) ▲

GRAFICA 1

Servicio Dermatología
H.E. C.M.N. Siglo XXI

TRATAMIENTO PSORIASIS CICLOSPORINA
REDUCCION PASI



GRAPICA 2

Servicio Dermatología
H.R. C.M.N. Siglo XXI

DISCUSION

La psoriasis es una dermatosis, de evolución crónica y estacionaria, motivo frecuente de consulta y con repercusiones en el estilo de vida (1-3). El 90% de los pacientes sólo requiere manejo tópico, y el tratamiento sistémico se reserva para formas severas de la enfermedad.

La ciclosporina se ha utilizado en los últimos años con índices de eficacia del 76 al 97% con dosis de 3 a 5 mg/kg/día (1-18). En nuestros casos, tres pacientes presentaron mejoría superior al 75% al final de la fase de tratamiento (semana 18), con dosis de 2.5 mg/kg/día. Los cambios en el valor del PASI basal y final, fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

Los efectos adversos predominantes, fueron los de origen renal y de éstos, la hiperkalemia leve fue el más común, ninguno de éstos efectos tuvo traducción clínica y fueron reversibles con reducción de la dosis o con la interrupción del medicamento. Estos eventos se presentaron con una frecuencia menor a la reportada en trabajos similares, y lo establecen como un manejo seguro, a dosis baja (2.5 mg/kg/día) (13,17).

En el seguimiento post-tratamiento, a dosis de 3 a 5 mg/kg/día, las recaídas se presentan de 1 a 12 semanas, después de la suspensión del medicamento (6-13). En nuestros pacientes, dos presentaron recaídas a las cuatro y ocho semanas post-tratamiento, respectivamente.

Queda pendiente explorar, la reducción gradual de la dosis hasta su interrupción y la terapia sostenida con dosis bajas.

CONCLUSIONES

- 1.-La ciclosporina por vía oral a dosis de 2.5 mg/kg/día, produce mejoría clínica en el 80% de los pacientes con psoriasis en placas, severa.
- 2.-La dosis puede ser incrementada hasta 5 mg/kg/día según la respuesta al manejo y sin observar incremento de la toxicidad.
- 3.-Los efectos adversos de origen renal se presentaron en el 60% de los pacientes tratados con ciclosporina, estos efectos pueden ser contrarrestados con reducción de la dosis o interrupción del medicamento.
- 4.-En el seguimiento post-tratamiento, las recaídas se perfilan como el principal problema en la utilización de este fármaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Steigleder GK. Basic pathogenetic aspects of psoriasis, in Farber EM, Cox AJ (Eds): Psoriasis, proceedings of the Third International Symposium. Grune & Stratton, New York, 1982; pp 13-22.
2. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Baker PM, Cormane RH. Immuno competent cells in psoriasis: in situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. Arch Dermatol Res 1983; 275:181-189.
3. Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I., Fry L. Psoriasis: a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T-lymphocytes. Immunology Today 1986; 7:256-258.
4. Wenger RM, Payne TG, Schereier MH. Cyclosporine: chemistry, structure-activity relationships and mode of action, in Progress in Clinical Biochemistry and Medicine, Springer, Berlin, 1986; 3:176-191.
5. Champoin RH. Psoriasis. Brit Med J 1986; 292:1693-1696.
6. Mueller W, Herrman B. Cyclosporine A for psoriasis. New Engl J Med 1979;301:555.
7. Harper JI, Keat ACS, Straughton RCD. Cyclosporine for psoriasis. Lancet 1984; 2:981.
8. Vanhoff JP, Leunissen KML, Staak WVD. Cyclosporine and psoriasis Lancet 1985; 1:335.
9. VaJoost TH, Heule F, Stolz E, Beukers R. Short-term use of cyclosporine a in severe psoriasis Br J Dermatol 1986;114 : 615-620.
10. Griffiths CEM, Powles AV, Leonard JN, Fry L, et al. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporine Brit Med J 1986; 293: 731-732.
11. Marks J. Psoriasis, Brit Med J 1986; 293:509.
12. Wakeel RA, Dick DC. Psoriasis, Brit Med J 1986; 293:266.

13. Brookes DB. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporin. Brit Med J 1986; 293:1098-1099.
14. Von Graffenried B, Krupp P. Side effects of cyclosporine in renal transplant recipients and in patients with autoimmune diseases. Transpl Proc 1986; 18:876-883.
15. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978;157:238-244.
16. Feutren G. et al. Risk/Benefic ratio of cyclosporin A (Sandimmun) in psoriasis, procceding of an international consen sun enceting. Brit J Dermatol 1990; 122;supp 36:85-93.
17. Mason J. Risk/Benefic ratio of cyclosporine A (Sandimmun) in psoriasis, procceding of an international consensun enceting. Brit J Dermatol. 1990; 122,supp 36:71-77.
18. Mason J and Moore LC. A consensus report cyclosporin A Therapy for psoriasis. Brit J Dermatol 1990; 122, supp 36:1-3.
19. Feutrn G, Abeywickrama K, Friend D and Von Graffenried B. . Mechanism of action and relationate for cyclosporin A in psoria sis. Brit J Dermatol 1990; supp 36:5-12.
20. Krupp P and Monka C. Side effect prolife of cyclosporin A in patients treated for psoriasis. Brit J Dermatol. 1990; 122, supp. 36:47-56.
21. Sidney S. Estadistica no parametrica. Edit. Trillas 1986:195-203.