

18  
2ej



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO - SECRETARIA DE SALUD  
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA

## CICLOSPORINA EN PSORIASIS SEVERA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

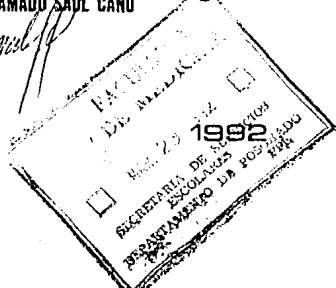
P R E S E N T A I

DR. EDGAR RAMON SARMIENTO FLETES

Asesor de Tesis: DRA. GLADYS LEON DORANTES

Jefe de Servicio: DR. AMADO SAUL CANO

México, D. F.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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.

## INDICE

### PRIMERA PARTE

#### GENERALIDADES DE LA PSORIASIS

I.-	Definición	1
II.-	Historia	1
III.-	Epidemiología	3
IV.-	Etiopatogenia	4
	1.- Herencia	5
	2.- Alteraciones celulares	7
	3.- Anormalidades metabólicas	8
	4.- Alteraciones inmunológicas	11
	5.- Mecanismos desencadenantes	12
V.-	Cuadro clínico	
	1.- Alteraciones cutáneas	15
	2.- Alteraciones ungueales	16
	3.- Alteraciones orales	17
	4.- Patrones clínicos	17
	5.- Alteraciones articulares	19
	6.- Diagnóstico diferencial	20
VI.-	Histopatología	21
VII.-	Tratamiento	22

## SEGUNDA PARTE

### CICLOSPORINA EN DERMATOLOGIA

I.-	Introducción	24
II.-	Estructura de la ciclosporina	25
III.-	Mecanismos de acción	25
IV.-	Farmacocinética	29
V.-	Drogas que interfieren con la ciclosporina	31
VI.-	Preparados, vías de administración y dosis	32
VII.-	Efectos secundarios	33
VIII.-	Metodología laboratorial para medir niveles séricos	35
IX.-	Ciclosporina en psoriasis	38

## TERCERA PARTE

### CICLOSPORINA EN PSORIASIS SEVERA: Estudio piloto

#### Introducción

I.-	Objetivos	42
II.-	Material y método	42
III.-	Criterios de inclusión	43
IV.-	Criterios de exclusión	43
V.-	Procedimiento	43
VI.-	Evaluación de resultados	45
VII.-	Conclusiones	48
VIII.-	Cuadros y anexos	50
IX.-	Iconografía	81

#### BIBLIOGRAFIA

## PRIMERA PARTE.

### GENERALIDADES DE LA PSORIASIS

#### I.-DEFINICION.

La Psoriasis es una enfermedad de la piel caracterizada por su naturaleza inflamatoria, proliferación epitelial benigna, recidivante, crónica y de gran variedad de formas clínicas.<sup>1,2,3</sup>

Está constituida por placas eritematoescamosas que afectan en forma habitual: piel cabelluda, salientes óseas (codos, rodillas), caras extensoras de extremidades, uñas y región sacra, aunque pueden afectar cualquier parte de la superficie cutánea.<sup>4</sup>

A pesar de ser benigna eventualmente puede presentar complicaciones como: artropatía psoriática, pustulosis y eritrodermia.<sup>1</sup>

Se considera una dermatosis de curso inestable ya que puede permanecer localizada, extenderse, desaparecer o recidivar; modificada por factores biológicos, físicos y químicos.<sup>5,6</sup>

#### II. HISTORIA.

Los primeros datos respecto a esta enfermedad se obtuvieron en el "CORPUS HIPPOCRATICUM", escrito que fue presumiblemente elaborado por Hipócrates (460-377 A. C.) y editado en Alejandría 100 años después de su muerte.<sup>3</sup>

Los griegos utilizaban la palabra "PSORA" para designar lesiones pustulosas y "LEPRA" para escamas, así como también el término "PSORA LEPROSA" para enfermedades eritematoescamosas.<sup>5</sup>

Celsius (ca 25 A.C.) tradujo al griego el trabajo de Tiberius

Claudius Menecrates, y describió de entre cuarenta dermatosis una forma de impétigo interpretada por Robert Willian, médico inglés (1757-1812) como psoriasis, logrando se aceptara como entidad en 1808 e implementando en once tipos clínicos en base a la forma, tamaño, evolución y topografía. Además, separó a dos enfermedades como entidades psoriasiformes, una "LEPRA GRAECORUM" discoide y una "PSORA LEPROSA" policíclica confluyente; las que en 1841 el dermatólogo Vienés, Ferdinand von Hebra (1816-1880) demostró eran una sola enfermedad, la cual habían confundido en base a las diferencias de tamaños, distribución, crecimiento e involución de las lesiones. Con ello realizó una de las más brillantes descripciones clínicas de la psoriasis.

Otros autores han contribuido a su descripción y estudio como lo fue Unna, quien se interesó por la similitud clínica con el Eccema seborreico; Brocq, quien aporta como medio diagnóstico el "raspado metódico"; Alibert, quien reconoció la asociación entre la psoriasis y la artritis.<sup>3</sup> Posteriormente Heinrich Koebner (1838-1094), describió la reacción isomórfica a finales del siglo XIX, la cual lleva su nombre; John Cunnings Munro (1858-1910) que junto a Raymond Sabouraud (1864-1937) describió la histología detallada de la psoriasis, dio a conocer los microabscesos que llevan su nombre.<sup>7,8</sup>

En México en la época precolombina se le conocía a la psoriasis con una diversidad de nombres, como Sarna, Lepra y Mentagra, según se refiere en el Códice Badiano y "La Historia General de la Nueva

España" de Sahagún, en donde se da a conocer la riqueza de la medicina Azteca.

Los mismos utilizaban plantas medicinales, baños de vapor, drogas alucinógenas y psicoterapia, mencionándose buenos resultados para sorpresa de los conquistadores, al punto de que el propio Hernán Cortez expresó (en una carta enviada al Rey Carlos V): "el conocimiento médico de los Aztecas era tal que no necesitaban ayuda por parte de los médicos españoles".<sup>7,8</sup>

### III.-EPIDEMIOLOGIA.

La Psoriasis es una enfermedad con ocurrencia universal, afecta alrededor del 1% de la población en Estados Unidos.<sup>3</sup> En México se reporta que es una de las quince dermatopatías más frecuentes; siendo su incidencia no mayor del 2%<sup>1</sup>. En Europa se reporta con una variabilidad de país a país; es así que en el Reino Unido se presenta en cerca del 1.44% y en Dinamarca en 2.9%.<sup>2</sup>

En relación a la raza es menor en negros de Africa Occidental y Norteamericanos, igualmente en Japoneses y Esquimales; estando completamente ausente en Indios Norteamericanos. Las zonas en donde la frecuencia es mayor corresponde al norte de Estados Unidos y Europa.<sup>2</sup>

Respecto al sexo se menciona que afecta a ambos por igual<sup>1,3</sup>, pero las mujeres presentan una mayor tendencia a desarrollarla en una etapa más temprana.<sup>2,3,9</sup>

Sin ser congénita<sup>1</sup>, se puede iniciar desde el nacimiento hasta



edades mayores, como el caso de un paciente que la presentó a la edad de 108 años.<sup>10</sup> La mayor parte de los casos se observan entre la tercera y cuarta décadas de vida.<sup>1</sup> En niños se reporta que la edad promedio de inicio es de 8.1 años.<sup>11</sup> Se menciona que el inicio de la enfermedad en forma más temprana predice una evolución más severa (porcentaje de afección corporal) y además, una baja respuesta al tratamiento. Este hecho también se asocia con antecedentes familiares positivos de psoriasis.<sup>12,13</sup>

El tiempo caluroso mejoró la enfermedad en un 77% de 2,144 pacientes estudiados, el tiempo frío en un 12% y la luz solar en un 78%. Durante el embarazo existe una tendencia a la mejoría con una exacerbación postparto, aunque esto puede ser variable de uno a otro embarazo. La menopausia puede mejorar o exacerbar sin ningún patrón establecido.<sup>2,4,14</sup>

#### IV.-ETIOPATOGENIA.

La Psoriasis es una enfermedad en donde las manifestaciones clínicas y patológicas están determinadas por:

- 1.- Alteración de la cinética de la epidermopoyesis
- 2.- Inflamación

En base a ello han surgido múltiples teorías que no satisfacen completamente estos hallazgos por lo que nos inclinamos a una etiología de índole multifactorial, en donde encontramos involucrados los siguientes factores:

- 1.- Herencia
- 2.- Alteraciones celulares
- 3.- Anormalidades metabólicas
- 4.- Anormalidades inmunológicas
- 5.- Factores o mecanismos desencadenantes
  - a. Fenómeno de Koebner (traumas)
  - b. Psicósomáticas
  - c. Fármacos
  - d. Infecciones
  - e. Endócrinos
  - f. Diálisis

1.- HERENCIA:

Existen múltiples reportes que evidencian el carácter hereditario, pero no es posible establecer el componente genético en muchos de los casos. Se menciona que entre 13-41% de los casos presentan antecedentes familiares positivos. La frecuencia de afección de hijos es de 8.1% cuando un progenitor es el afectado y de 41% cuando son ambos. El riesgo para un hermano de un caso en estudio se calcula que será de 7.5% si éstos no tienen ningún progenitor afectado, de 15% cuando uno está afectado y del 50% cuando ambos lo están. Los índices de concordancia para gemelos monocigóticos son de 65% y en dicigóticos de 30%.

Se han mencionado que los antígenos mayores de histocompatibilidad con mayor frecuencia asociados a psoriasis son HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw16 y Cw6; éste último con riesgo de 9-15% superior al normal

de presentar la enfermedad, siendo la asociación más definitiva.

Se han establecido particularidades con respecto al HLA en Psoriasis:

1.- HLA-B17 se presenta en psoriasis de inicio temprano más severo (% de extensión) y poca respuesta terapéutica.<sup>19</sup>

2.- HLA-B27 se presenta en psoriasis pustulosa generalizada (no observado en la pustulosa palmoplantar).<sup>20,21</sup>

3.- HLA-B27 En la artritis psoriática y más marcada cuando se asocia a espondilitis.<sup>22</sup>

4.- La asociación de psoriasis, artritis y HLA-B27 es de 40 +/- 27% comparado con el 7 +/- 3 en la población general.<sup>23</sup>

5.- La psoriasis eritrodérmica se encuentra asociada a HLA-A2, A-28, B-13 y B17.<sup>24</sup>

6.- Lo psoriasis guttata se asocia a Cw6 más B17.<sup>24</sup>

7.- La psoriasis invertida no presenta asociación con HLA.<sup>23,25</sup>

Otras asociaciones son HLA-DR7 (riesgo de 3.2%), Le (a-b)ss y A de los hematíes. Estos, junto con el HLA-B13, aumentan los parámetros en 200 veces.<sup>2</sup> En un estudio se determinó que la frecuencia de HLA idéntico entre hermanos psoriáticos era de 2.5% y de 50% haplotipos idénticos, el estudio de mapeo de los locus A, B, C y D en familias con psoriasis han ayudado a determinar la herencia dominante de penetrancia incompleta. En la forma asociada a artritis completa se ha demostrado que los individuos con igual haplotipo pueden tener cualquier manifestación cutánea o articular de psoriasis, por lo que éstos datos concuerdan con la teoría de

que es una enfermedad con diferente expresión fenotípica del mismo genotipo.<sup>28,29,30</sup>

## 2.- ALTERACIONES CELULARES:

### QUERATINOCITO:

El ciclo celular epidérmico está acortado con un aumento en la producción de queratinocitos (30 veces). Esto nos lleva a un acortamiento del tiempo de recambio celular y aumento del volumen epidérmico respectivamente.<sup>2</sup>

Las fases del ciclo celular están alteradas principalmente por una ausencia de intervalos G-2 entre la replicación del DNA y el inicio de la mitosis.<sup>31,32</sup> El tamaño de los queratinocitos es mayor en la piel afectada y no afectada de los pacientes psoriáticos que los controles. No hay alteración del glicocalix, hay disminución de la cohesión, de la colesterol esterasa y de queratohialina, así como anomalía de tonofilamentos.<sup>2,33</sup>

### CELULA DE LANGERHANS:

Su papel en la psoriasis es controvertido. Existen estudios de pacientes con psoriasis tratados con UVB que junto con la mejoría clínica tuvieron disminución en el número de células de Langerhans, sin embargo no es posible establecer su relación. Por otro lado hay evidencia franca de su activación en la psoriasis.<sup>2</sup>

### GRANULOCITOS Y MONOCITOS

Se ha demostrado que los polimorfonucleares (PMN) son capaces de generar mediadores que bloquean o promueven proliferación celular.

A éstos los vemos concentrados a nivel de los microabscesos de Munro y en las lesiones pustulosas de casos severos.<sup>34,35</sup>

"In vitro" existe aumento de la fagocitosis, quimiotactismo, actividad citotóxica y adherencia, por parte de granulocitos provenientes de pacientes psoriáticos.<sup>2,36,37</sup>

Los monocitos presentan una movilidad aumentada, así como también aumento en la actividad fagocítica y bactericida. Tanto los granulocitos como monocitos podrían presentar estas características como respuestas a estímulos severos.

#### FIBROBLASTOS:

En estudios muy finos de trasplante y recombinación de injertos, así como en "in vitro" (cultivos de injertos) se ha demostrado la capacidad de los fibroblastos de inducir hiperproliferación.<sup>39</sup>

#### DERMIS:

En la piel de pacientes psoriáticos podemos observar anomalías dérmicas caracterizadas por alteraciones en las estructuras de sostén (colágeno), por disminución de sus uniones cruzadas, mayor contenido de glucosaminoglicanos y excreción urinaria aumentada de catabolitos mesenquimales de hidroxiprolinas, así como también alteraciones en la microcirculación (vasos dérmicos papilares dilatados y tortuosos) que podrían ser determinantes en el estado hiperproliferativo epidérmico.<sup>2,40</sup>

### 3.- ANORMALIDADES METABOLICAS:

#### EJE NUCLEOTIDO CICLICO.

El AMPc (3,5,AMP) es un nucleótido que participa en la acción de muchas hormonas y su efecto varía dependiente del tejido. Se menciona que en la piel psoriática hay disminución del AMPc, ello se ha podido comprobar a través de drogas inhibidoras del AMP (litio) e inhibidores de su degradación (papaverina), las que exacerban y mejoran respectivamente la psoriasis.<sup>41</sup> En relación al GMPc, éste se encuentra aumentado por lo que al dar un beta bloqueador (propranolol) se produce un aumento del GMPc y por ende una exacerbación de la enfermedad.<sup>2,3</sup>

#### ACIDO ARAQUIDONICO (AA):

Es un ácido graso esencial, insaturado y precursor de las prostaglandina E2, prostaglandina F2, HETE y Leucotrienos, todos ellos mediadores inflamatorios.

En las lesiones psoriáticas se ha encontrado aumento en los niveles de ácido araquidónico, prostaglandina E2, prostaglandina F2, HETE, y Leucotrienos, particularmente B4. Su papel en la psoriasis podría determinarse por ser estimuladores de GMPc e inhibidores del AMPc, así como también, por que los leucotrienos son potentes quimiotácticos para polimorfonucleares.<sup>42</sup>

#### PROTEASAS Y ANTIPROTEASAS:

El activador de plasminógeno y varias catepsinas y sus antiproteasas inactivadoras como la Alfa 1 antitripsina,

intervienen en la proliferación y diferenciación epidérmicas. La catepsina es un quimiotáctico de polimorfonucleares y activador de complemento. Se sugiere un desequilibrio a nivel del sistema proteasa-antiproteasa por falta de un inhibidor específico, pudiendo éste estar ligado al sistema monocito-célula de Langerhans.<sup>2,43</sup>

#### POLIAMINAS:

Los niveles de poliaminas se encuentran aumentados en los estados hiperproliferativos. En la psoriasis se encuentra aumento de putriscina y de epidermidina, tanto en piel afectada como la no afectada.<sup>2,43</sup>

#### ALDOSTERONA:

Se dice que en la psoriasis existen factores humorales que de alguna manera modulan la enfermedad sin ser causa primaria del defecto, ello ha sido atribuido a la aldosterona, la que se encuentra en niveles aumentados.<sup>2</sup>

#### CALCITROL:

En estudios recientes particularmente en el de Farbet et. al. de 1984<sup>44</sup> se mostró que el calcitrol (1,25- dihidroxivitamina D3), hormona calcitrófica, regula la diferenciación de las células basales la que determinada a concentraciones bajas correlaciona con una exacerbación de la enfermedad.

## CALCIO:

Se ha demostrado que al presentarse hipercalcemia por una paratiroidectomía accidental; ésta se traduce en aumento y/o precipitación de la psoriasis. Las concentraciones de iones calcio ( $Ca^{+2}$ ) expresan distintas características:

1.- A nivel del estrato basal y espinoso:

- a).- Disminución  $Ca^{+2}$  intracelular= aumenta la síntesis de DNA y rango mitótico, provocando hiperproliferación.
- b).- Disminución  $Ca^{+2}$  extracelular= disminución de desmosomas y adhesividad, inhibición y crecimiento, provocando hiperproliferación.

2.- A nivel del estrato granuloso, el aumento del  $Ca^{+2}$  intracelular produce aumento en el número de desmosomas; provocando paraqueratosis.

3.- A nivel del estrato córneo un aumento del  $Ca^{+2}$  extracelular produce retención de fosfolípidos y persistencia de desmosomas, provocando anomalías en la función de barrera, lípidos y descamación.<sup>45</sup>

## 4.- INMUNOLOGIA.-

Dentro del número de hipótesis para esta enigmática enfermedad, la mayoría sugieren de un modo u otro mecanismos inmunológicos. En todas las hipótesis se plantea un estado hiperproliferativo que bien podría ser inducido como efecto de la respuesta inmune a inmunógenos epidérmicos, dérmicos y/o circulantes. Podría tratarse de una reactividad cruzada inducida por epítopes alogénicos presentes en las células epidérmicas psoriáticas (proteínas no



histonas, antígenos estrato córneo, antígenos estreptocócicos, antígenos mycobacterianos o proteínas retrovirales).<sup>46,47,48,49,50</sup> Además de tomar su lugar como mecanismo potencial en la hiperproliferación, los elementos del sistema inmune producen activación y proliferación de fibroblastos, de células endoteliales, regulan anomalías lipídicas y señales de membranas.<sup>51</sup> El rol del sistema inmune en la psoriasis fue inicialmente revisado por Epstein en 1971.<sup>52</sup> En 1976 Cormane y cols. formularon la mayor hipótesis de la patogénesis inmunológica de la psoriasis, el defecto del linfocito T supresor.<sup>53</sup> En 1982 Beutner y cols. establecen la presencia de antígenos del estrato córneo.<sup>48</sup> El papel de las células dendríticas (células de Langerhans) en los disturbios e inmunohemostasia fue sugerido por Bos y cols. en 1983<sup>54</sup>. Se sugirió que el sitio principal de acción era a nivel papilar por Valdimarsson y cols.<sup>55</sup> Con el uso de anticuerpos monoclonales (McAb) el infiltrado celular subepidérmico de las lesiones psoriáticas muestran un predominio de linfocitos de tipo T <sup>54,56,57,58</sup>. La relación cooperador/supresor-citotóxico "in situ" varía según el tipo clínico. Las formas crónicas muestran característicamente disminución de linfocitos T supresores.<sup>59</sup>

## 5.- MECANISMOS DESENCADENANTES.

### REACCION DE KOEBNER.

Conocido también como fenómeno isomórfico. Consiste en la aparición de lesiones típicas de psoriasis en piel aparentemente normal sometida a traumas físicos (presión), químicos (fármacos tópicos)

o biológicos (infecciones, picaduras de insecto). Puede presentarse también en cicatrices de operaciones. Su presencia no indica una enfermedad más severa.<sup>60</sup> Su incidencia varía de un 38 a 76%.<sup>61</sup> Generalmente se presenta 7 a 14 días después del trauma, pero existen reportes que puede hacerlo hasta en un lapso de 5 años.<sup>3</sup> Existe un fenómeno contrario denominado "KOEKNER INVERSA" en el que al existir un trauma en las lesiones psoriáticas éstas mejoran o desaparecen, pero no se presentan en las lesiones con Koebner positivo.<sup>3,60</sup> A pesar de lo anterior, el fenómeno isomórfico no es exclusivo de la psoriasis, podemos verlo en : eritema multiforme, liquen plano, vasculitis, penfigoide buloso, liquen amiloide, etc.<sup>62</sup>

#### PSICOSOMATICO.

En este apartado nos referiremos esencialmente al papel del estrés. Alrededor de 30-40% de los pacientes asocian exacerbación de sus lesiones con el estrés. A pesar de ello no se ha determinado ningún patrón de personalidad característico. Obermayer la incluyó en su tercer grupo de enfermedades psicósomáticas o sea es un padecimiento somatopsíquico en el cual las manifestaciones orgánicas producen cambios importantes en el psiquismo del paciente.<sup>1</sup> Hay teorías que expresan el posible papel de los neurotransmisores (sustancia P, encefalinas, etc) en el aumento del estrés.

#### FARMACOS.

Las drogas que se han asociado con la precipitación o exacerbación de la psoriasis incluyen a la mepacrina y cloroquina, e incluso con

formas exfoliantes generalizadas.<sup>2</sup> Los beta-bloqueadores producen cuadros de tipo psoriasiforme que difieren desde el punto de vista clínico, histopatológico, inmunohistoquímico y microscopia electrónica con la psoriasis; así también pueden exacerbar cuadros psoriáticos.<sup>63</sup> Se han reportado casos aislados de cuadros desencadenados por la aplicación de gotas oftálmicas que contenían timolol.<sup>64</sup> El uso de litio, esteroides (dosis altas), antiinflamatorios no esteroidales (indometacina) se mencionan como exacerbantes de psoriasis. Los farmacos de uso tópico en el manejo de la psoriasis pueden causar fenómeno isomórfico por irritación, fototóxicidad y/o hipersensibilidad.<sup>65</sup>

#### INFECCIONES.

La única asociación infecciosa comprobada es la estreptocócica faríngea capaz de producir brotes de PSORIASIS GUTTATA en forma aguda, en adolescentes y adultos jóvenes.<sup>66,67</sup> En un estudio retrospectivo de niños con psoriasis la exacerbación de sus cuadros se asoció a tonsilitis en 54% de los casos. Ello ocurrió 2-3 semanas después de la infección.<sup>68,69</sup> Así también se menciona que la infección por estreptococo puede precipitar o exacerbar cuadros de artritis psoriáticas.<sup>70</sup>

#### ENDOCRINO.

Durante el embarazo se puede observar remisión de las lesiones probablemente por efecto de los estrógenos o del actualmente reconocido estado de "tolerancia inmunológica" que en este caso ocurre, aunque también se ha reportado la aparición de psoriasis

pustular generalizada.<sup>1,71</sup> Se ha observado un incremento en la incidencia en la pubertad y en la menopausia.<sup>2</sup>

#### DIALISIS.

En 1976 se reportó el caso de un paciente sometido a dialisis peritoneal que presentó franca mejoría de su psoriasis. Luego aparecieron reportes apoyando estos hallazgos.<sup>72</sup> Sin embargo también han surgido datos contrarios.

#### V.- CUADRO CLINICO.

##### ALTERACIONES CUTANEAS.-

Las lesiones de la psoriasis se caracterizan por estar demarcadas claramente y con bordes bien definidos. Su superficie muestra una escama plateada no coherente, debajo de la cual encontramos una piel eritematosa brillante homogénea la que muestra signo de Auspitz. No es infrecuente encontrar en la periferia de las lesiones un anillo de piel clara conocido como anillo de Woronoff. El tamaño de las lesiones varía desde puntiformes hasta grandes placas. Su topografía es muy variada. Sitios frecuentes y sugestivos son las salientes óseas: codos, rodillas, piel cabelluda, región sacrococcigea, pero en general puede afectarse cualquier parte del cuerpo. La afectación de genitales externos no es rara. Se presenta en alrededor del 33% de las mujeres y en el 50% de los hombres.<sup>1,2,3</sup>

Las lesiones tienden a presentar un comportamiento bilateral y a veces simétrico.

El signo de Auspitz corresponde al sangrado en puntillito que se

puede observar al retirar la escama por raspado, lo que refleja la acentuada vascularización y la papilomatosis, resultado de la hipertrofia epidérmica.<sup>1,3</sup> El signo de Auspitz no se observa en la psoriasis invertida ni en la pustulosa y nos ayuda a diferenciar la psoriasis de otras entidades clínicas que pudieran presentar una morfología similar.<sup>3</sup>

#### ALTERACIONES UNGUEALES.-

Su frecuencia es relativamente alta, se menciona que las uñas de las manos se afectan hasta en 50% de los pacientes y 35% las de los pies.<sup>3,9</sup>

El grado de compromiso ungueal depende de la extensión y duración de la enfermedad, las alteraciones morfológicas principales son:

- 1.- Hoyuelos en la lamina ungueal, atribuido probablemente a un defecto en la queratinización del pliegue ungueal proximal.
- 2.- Máculas parduscas por debajo de la lamina ungueal (denominadas manchas en aceite) en forma distal hacia el hiponiquio. Ello se debe a una afección del lecho ungueal.
- 3.- Onicodistrofias, por afección de la matriz ungueal.

Del grado de extensión depende el daño. Puede ser mínimo con onicodistrofias hasta alteraciones severas con pérdida de la lamina ungueal en las formas pustulares. Las alteraciones ungueales se han visto más frecuentemente en la artritis psoriática.<sup>73,74</sup>

## ALTERACIONES ORALES.-

Se ha mencionado que en la forma pustular generalizada suele acompañarse de lengua geográfica y/o lengua fisurada, e inclusive se han reportado casos de ocurrencia familiar.<sup>3</sup>

## PATRONES CLINICOS.-

La psoriasis es una enfermedad cuyas lesiones presentan una gran variedad de formas, tamaños y figuras lo que nos hace observar formas clínicas diferentes como son:

- A.- Psoriasis Guttata: En esta forma los elementos constitutivos son de tamaño pequeño, como en salpicado, diseminada y que afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes; y se aprecia asociada a procesos infecciosos por estreptococos beta hemolíticos en vías respiratorias altas.
- B.- Psoriasis Verruciforme: Esta forma es muy rara y se caracteriza por presentar a la histología datos compatibles con hiperplasia pseudoepiteliomatosa asociada a lesiones de psoriasis.
- C.- Psoriasis Ostracea: Se les llaman así a las lesiones que dan un aspecto de ostra; generalmente corresponden a lesiones antiguas.<sup>73</sup>
- D.- Psoriasis Gyrate: Se le denomina así a la forma que se presenta por fusión de lesiones.<sup>3</sup>
- E.- Psoriasis Follicular: Como su nombre lo indica se presentan las lesiones en los folículos pilosebáceos.<sup>3</sup>
- F.- Psoriasis Invertida (flexural): Son lesiones de gran tamaño bien delimitadas y circunscritas en áreas de flexión como

son: axilas, ingles y región anogenital.<sup>3</sup>

Sin embargo existen formas clínicas que por su frecuencia, morfología y topografía merecen un análisis especial:

- A.- **Psoriasis Vulgar:** Es la forma mas frecuente que se observa. Aquí las lesiones tienen un carácter persistente, son generalmente de gran tamaño y localizadas a piel cabelluda, codos, áreas lumbares, periumbilical y rodillas.<sup>1,2,3</sup>
- B.- **Psoriasis Invertida:** Con una evolución crónica, es generalmente estable y localizada a las zonas de grandes pliegues (cuello, axilas, región inguinocrural). La lesión típica es una placa eritematosa, infiltrada, brillante y a la que se le agrega maceración. Es frecuente encontrar agregado un cuadro infeccioso micótico (*Candida sp.*) o bacteriano, dando paso a fisuraciones y dolor (ardor).<sup>1,2,3</sup>
- C.- **Psoriasis de piel cabelluda:** Con cierta frecuencia podemos encontrar pacientes que manifiestan afección a un solo segmento como la cabeza. Es muy resistente a tratamiento, no produce alopecia y es difícil en ocasiones diferenciar de la dermatitis seborréica.
- D.- **Psoriasis pustulosa generalizada (von Zumbusch):** Es una variante aguda de la psoriasis, caracterizada por presentar cuadro febril acompañado de erupción pustulosa estéril, con pústulas de 2 a 3 mm. localizadas al tronco y extremidades. Las lesiones se inician sobre base eritematosa y con tendencia a confluír. Cuando afecta las uñas puede provocar su pérdida. La cara es generalmente respetada.<sup>3,74</sup>
- E.- **Psoriasis pustular localizada:** En este tipo no encontramos

manifestaciones clínicas sistémicas y se presenta como dos entidades distintas la psoriasis pustulosa palmo-plantar de Barber y la acrodermatitis continua de Hallopeau.<sup>3</sup>

F.- Psoriasis eritrodérmica: Este tipo de psoriasis es controversial ya que para algunos se trata más de una complicación (infecciones, abuso de esteroides)<sup>6</sup> que una entidad particular. Su característica básica es presentarse en forma generalizada y con eritema; la escama es de aspecto furfuráceo, piel caliente e infiltrada, y se acompaña de afección al estado general. Barclay y Wilkinson<sup>2</sup> consideran dos formas según su origen. La primera se observa como diseminación de una placa de psoriasis crónica la que evoluciona en forma gradual hacia la fase exfoliativa o bien como una manifestación inicial de la enfermedad en niños.

#### ALTERACIONES ARTICULARES.-

La artritis psoriática fue reconocida por Alibert en el año de 1818; pero fue Charles Bourdillon en 1880<sup>3</sup>, a quien se le atribuye su descripción. Se le han atribuido múltiples definiciones, entre ellas la de artritis confinada a articulaciones interfalángicas distales asociada a psoriasis por Bauer W. y cols(1966); Psoriasis asociada con poliartritis erosiva y habitualmente una prueba serológica negativa para el factor reumatoide para Wright V. (1956) y como artritis atrófica asociada con psoriasis con remisiones sincronizadas y recaídas de modificaciones cutáneas y articulaciones para Strom S. (1921). Su frecuencia varía entre 1 y



3%. Moll y Wright(1973)<sup>3</sup> la clasificaron según las formas adoptadas de la siguiente manera:

- 1.- Compromiso asimétrico de unas pocas articulaciones de manos y pies. Es la mas frecuente(70%).
- 2.- Poliartritis simétrica indistinguible de la artritis reumatoide, con factor reumatoideo negativo.
- 3.- Artritis psoriática clásica, con afección predominante de articulaciones interfalángicas distales. Se presenta en el 5% de los casos.
- 4.- Artritis mutilante; destrucción ósea con anquilosis generalizada, se presenta en 5% de los casos.
- 5.- Espondilitis anquilosante con compromiso de las articulaciones periféricas o sin el, se presenta en 5% de los casos.

#### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA PSORIASIS

TIPO DE LESION	ENTIDAD A DIFERENCIAR
A.- Crónico en placa :	Eccema numular Micosis fungoide Tiña del cuerpo
B.- Psoriasis Guttata :	Pitiriasis rosada Pitiriasis liquenoide y varioliiforme
C.- P. Eritrodérmica :	Dermatitis atópica Síndrome de Sézary Farmacodermia Dermatitis de contacto

- |                        |  |
|------------------------|--|
| D.- P. Invertida :     | Candidiasis<br>Dermatitis de contacto<br>Glucagonoma                       |
| E.- Afección ungueal : | Tiña ungueal<br>Disqueratosis secundaria<br>(traumas, dermatitis,<br>etc.) |
| F.- Piel cabelluda :   | Dermatitis seborreica  |
| G.- Otras :            | Enfermedad de Bowen<br>Enfermedad de Paget                                 |

#### VI.- HISTOPATOLOGIA.

La histología de esta entidad es característica. Se recomienda la toma de la muestra en el margen de la placa o bien en el centro.

Los aspectos que se observan son :

- A.- Elongación regular de los procesos interpapilares con engrosamiento en su porción inferior
- B.- Elongación y edema de las papilas
- C.- Adelgazamiento relativo de las porciones suprapapilares del estrato espinoso, con presencia ocasional de pústula espongiforme de Kogoj pequeña.
- D.- Ausencia de células granulares
- E.- Paraqueratosis
- F.- Microabscesos de Munro.

De todos los datos anteriormente expuestos solo la pústula espongiforme (agregado de neutrófilos en los intersticios de

una red esponjiforme derivada de las células epidérmicas adelgazadas y degeneradas) y los microabscesos de Munro (acúmulos de núcleos de neutrófilos picnóticos, que migraron desde los capilares de las papilas a través de la epidermis suprapapilar) son los únicos rasgos diagnósticos de la psoriasis.

#### VII. TRATAMIENTO.

El rasgo multifactorial de la entidad nos motiva a efectuar un manejo en forma integral, tratando de hacerlo con un enfoque racional y buscando las ventajas de bajo costo, facilidad de la técnica y que pueda realizarse preferencialmente en forma ambulatoria. Estamos obligados a establecer inicialmente una adecuada relación medico-paciente ya que de ello dependerá la confianza del paciente y por ende la toma y/o aplicación adecuada del mismo. Principales medidas terapéuticas :

##### A.- Medidas generales :

1. Eliminar causa desencadenante
2. Explicación amplia y tranquilizadora

##### B.- Tratamiento tópico :

1. Emolientes
2. Queratolíticos
3. Alquitrán de hulla
4. Antralina
5. Corticoesteroides
6. Citostáticos

##### C.- Fotoquimioterapia

**D.- Tratamiento sistémico :**

- 1. Citotóxicos**
- 2. Retinoides**
- 3. Inmunosupresores**
- 4. Otros**

## SEGUNDA PARTE.

### CICLOSPORINA EN DERMATOLOGIA.-

#### I. INTRODUCCION.

La Ciclosporina A (CsA) fue descubierta en el año de 1972 por los laboratorios Sandoz en Suiza, en un estudio en el que se intentaba la producción biológica de un agente antifúngico. Aunque el compuesto mostró tener solo moderada actividad antimicótica mostró que era un potente agente inmunosupresor específico.<sup>75</sup>

Se aisló del cultivo de un hongo geofílico de la especie del *Tolypocladium inflatum* gam (antiguamente denominado *Trichoderma polysporum* refai). Es alrededor del año de 1978 cuando se inicia su uso como profiláctico del rechazo de injerto en el transplante de órganos.<sup>76</sup> La ciclosporina ha sido reportada como efectiva en enfermedades no dermatológicas mediadas inmunológicamente como la enfermedad de Graves<sup>77</sup>; uveítis posterior<sup>78</sup>; enfermedad de Cronh<sup>79</sup>; diabetes mellitus<sup>80</sup>; colitis ulcerativa<sup>81</sup>; miastenia gravis<sup>82</sup>; síndrome de Goodpasture<sup>82</sup>; esclerosis múltiple<sup>83</sup>; artritis reumatoide<sup>84</sup>; cirrosis biliar<sup>85</sup> y polimiositis<sup>86</sup>.

Recientes investigaciones han mostrado resultados prometedores en diversas enfermedades dermatológicas como la pitiriasis rubra pilaris; pioderma gangrenosa; liquen plano; ictiosis; inmunológicas (pénfigos, dermatitis atópica, lupus eritematoso, vitiligo, esclerodermia, dermatomiositis); linfoma T cutáneo, alopecia areata y en forma más importante en psoriasis.<sup>84,87,88,89</sup>

## II. ESTRUCTURA DE LA CICLOSPORINA.

Es un undecapéptido altamente hidrofóbico con peso molecular de 1202.6 daltons. Consiste en 7 aminoácidos (Aa) N-Metil, 4 residuos me-leu y un ácido D-amino. Con excepción del nuevo aminoácido (4r)-4- [(e)-2-butenil]-4, N-dimetil-L-trionin (MeBmt), todos son aminoácidos alifáticos. Todos los aminoácidos muestran una configuración L, excepto por la D-alanina en la posición 8 a la sarcosina (N-metilglicina) en posición 3. Los 4 átomos nitrogenados peptídicos protonados pueden formar uniones de hidrógeno con grupos carbonilos, lo que contribuye sustancialmente a la rigidez del esqueleto de la ciclosporina. Un rasgo único de esta molécula consiste en la presencia del aminoácido que contiene OLEFINA de 9 carbonos en la posición 1. La estructura resulta en una molécula relativamente soluble en solventes orgánicos tales como el éter o cloroformo y relativamente insoluble en agua y en hidrocarburos alifáticos.<sup>90</sup>

## III. MECANISMOS DE ACCION.

La ciclosporina puede ser considerada como un nuevo agente inmunosupresor, debido a que actúa en forma específica sobre la respuesta inmune, suprimiendo tanto la respuesta inmune humoral (producción de anticuerpos) y la inmune celular (producción de linfocinas, citotoxicidad, hipersensibilidad tardía, etc). La ciclosporina no afecta a la célula madre (STEM CELL) ni a su maduración, por lo que tanto los eritrocitos como los leucocitos maduran normalmente.

Entre los posibles mecanismos de la actividad citostática de la ciclosporina tenemos:

- A.- Lentificación del ciclo celular.<sup>91</sup>
- B.- Inhibición de la síntesis de ornitín descarboxilasa y poliaminas.<sup>92</sup>
- C.- Inhibición de la calmodulina y cascada enzimática (disparada por la activación de la calmodulina alostérica).<sup>93</sup>
- D.- Incremento de la adenil ciclasa beta-adrenérgica.<sup>94</sup>
- E.- Interferencia con receptores de membranas celulares y enzimas.<sup>95</sup>
- F.- Inhibición del factor 2 de elongación y biosíntesis proteica.<sup>96</sup>
- G.- Interferencia con la fosfolipasa A<sub>2</sub>, actividad y metabolismo de eicosanoides.<sup>97</sup>
- H.- Inhibición de transcripción de oncogenes.<sup>98</sup>

Así como la ciclosporina ejerce un efecto de arresto a los linfocito T sensibles en la fase G<sub>0</sub> o G<sub>1</sub> del ciclo celular, hay datos de estudios "in-vitro" e "in-vivo" que sugieren que además de la reducción de queratinocitos epidérmicos por acción en la fase S éstos pueden ser afectados en fase tempranas G<sub>0</sub> o G<sub>1</sub>. Algunos signos mitogénicos inducen la activación de ornitín descarboxilasa y el incremento de poliaminas, putrecina, espermina y espermidina; pasos necesarios para incremento de proteínas y síntesis de DNA y RNA que ocurre durante la proliferación celular la ciclosporina actuaría a este nivel: Inhibiendo al antígeno mitogénico, inhibiendo a las interleucinas 1 y 2 e inhibiendo a la ornitín descarboxilasa en los linfocitos.

"In-vitro" se demostró disminución en la síntesis de poliaminas en líneas celulares de adenocarcinoma de colon del ratón y la actividad antiproliferativa de la ciclosporina se observa aumentada por el uso concomitante con inhibidores de la ornitín decarboxilasa como lo es la  $\alpha$ -diflorurometilornitina.<sup>96</sup> Un aumento brusco de la concentración de calcio intracelular ( $Ca^{++}$ ) actúa como segundo mensajero a mitogénos o estímulo activo induciendo la activación de calmodulina alostérica con la subsecuente activación de sistemas enzimáticos dependientes de calmodulina (adenil y guanil ciclasa; adenina ciclica monofosfato fosfodiesteras; fosforilquinasas y ornitindecarboxilasa) las que participan en la proliferación celular, se establece que el efecto de la ciclosporina es una fijación a la calmodulina evitando con ello que pueda llevar a cabo activación enzimática.<sup>99</sup>

Con respecto al calcio ( $Ca^{++}$ ) los efectos de ciclosporina son controversiales. Se menciona que la ciclosporina inhibe la unión de prolactina a su receptor evitando la activación de la ornitín decarboxilasa a nivel hepático, renal, bazo, glándula adrenal, corazón y aorta, siendo ello un posible mecanismo inmunosupresor de la ciclosporina, así como también, a nivel de linfocitos T la ciclosporina puede prevenir el apareamiento de antígenos activadores de superficie celular como son receptores de transferrina.

Con relación a ciclosporina y adenilciclase beta-adrenérgica se encontró respuesta aumentada epidérmica (en la psoriasis se encuentra disminuida). La misma respuesta se encuentra con el uso de corticoesteroides.



Con respecto al papel de la ciclosporina y su mecanismo de acción en relación con enfermedades autoinmunes tenemos:

A.- Nivel celular: La mayoría de los efectos inmunosupresores se deben a inhibición de interleucina 2 (IL-2) y otras linfoquinas secretadas por linfocitos activados, lo que implica:

- 1.- Inhibición de células T citotóxicas y otras T efectoras en la destrucción de células blanco. En las enfermedades autoinmune esto previene el daño de los tejidos.
- 2.- Las subpoblaciones de linfocitos T cooperadores no logran producir y secretar interleucina 2 (IL-2) necesaria para activar a las células B y su maduración para la secreción de anticuerpos por células plasmáticas.
- 3.- Mecanismos efectoros inflamatorios cesan en su función en ausencia de otras linfoquinas como son el factor activador de macrófagos, interferones y factores estimuladores de colonias

Estos efectos son rápidos, dosis dependiente y reversibles al suspender el tratamiento. Otros efectos son menos bien definidos y controversiales: Inhibición de la producción de interleucina-1 (IL-1); posible inhibición de la expresión en las membranas de receptores para interleucina-2 (IL-<sub>2</sub>R); sobre linfocito T supresor alterado e inhibición directa sobre linfocito T citotóxico activado. No afecta a macrófagos ni la función granulocítica, lo que la hace mas

selectiva que otras drogas inmunosupresoras.

B.- Nivel subcelular:

- 1.- La ciclosporina no inhibe el reconocimiento de antígenos por los receptores de células T.
- 2.- La ciclosporina inhibe la síntesis de receptores para interleucina-2 (IL-<sub>2</sub>R) solo a concentraciones altas.
- 3.- Reduce la síntesis de otros antígenos activados y expresión de productos de genes MCH.
- 4.- En estudios en líneas celulares linfocíticas humanas y de ratón se observa inhibición en la transcripción del mRNA por una variedad de linfocinas. Sin embargo no se inhibe en gran parte la síntesis proteica inducida por mitógenos. <sup>101</sup>

IV. FARMACOCINETICA DE LA CICLOSPORINA. (ABSORCION, DESTINO, METABOLISMO Y EXCRECION)

Después de su administración oral, la absorción de ciclosporina es incompleta y variable (debido a sus características lipofílicas), con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 20-50%. El tipo de dieta parece no influir en la absorción, sin embargo esto aun es controvertido. Si parece influir el funcionamiento hepático y la presencia de alteraciones gastrointestinales. Las concentraciones máximas en sangre y plasma se observan alrededor de 2 a 4 horas; estos valores son aproximadamente 1 ng/ml en el plasma y de 1.4 a 2.7 ng/ml en la sangre ambos por cada miligramo (mg) de droga administrada. Su distribución es rápida debido a su alta solubilidad en lípidos y por su habilidad de fácil difusión en las

membranas biológicas. En la sangre la ciclosporina se combina fuertemente con los eritrocitos (ésto está en relación a la concentración de la droga, el hematócrito, la temperatura y la concentración de las lipoproteínas). Aproximadamente el 58% de la droga se fija a eritrocitos, 33% se encuentra en el plasma, 5% en los linfocitos y 4% en los granulocitos. El 80% se encuentra unida a lipoproteínas y muy poca a albumina y globulinas. Debido a su alta naturaleza lipofílica la grasa corporal contiene gran cantidad de ciclosporina, otros tejidos como el hígado, riñón, páncreas, pulmón, suprarrenales y bazo contienen también gran cantidad de ciclosporina. Parece ser que la droga no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero esta observación no es del todo confiable dado que existen reportes que evidencian la toxicidad de la droga a nivel del sistema nervioso central. La ciclosporina es metabolizada en forma lenta pero amplia a través del sistema citocromo P-450, sus metabolitos y medicamento sin metabolizar se excreta por la bilis y heces. Debido a esta última vía los metabolitos son sometidos a un reciclaje entero-hepático. Por la orina solo se excreta alrededor del 6% en un promedio de 96 hrs y solo el 1% se encuentra sin cambios (por bilis y heces solo el 1% se encuentra inalterada). Actualmente los metabolitos de la ciclosporina se encuentran en estudio, ya que uno de estos metabolitos puede mostrar suficiente actividad biológica sin toxicidad. Se observa una curva bifásica de eliminación en la sangre, con una vida media terminal de 10 a 27 hrs; tanto su aclaramiento, eliminación y vida media son muy variables en los pacientes y parece estar influenciada por: edad, estado de la

enfermedad, tipo de transplante, tipo de enfermedad y tratamientos concomitantes.<sup>90,102,103</sup>

**V.- DROGAS QUE INTERFIEREN CON LA CICLOSPORINA.**

**A.- Drogas que incrementan la concentración sanguínea de ciclosporina por inhibición hepática de la actividad de la citocromo P-450:**

Eritromicina.<sup>104</sup>

Norfloxacin.<sup>105</sup>

Ketoconazol.<sup>106</sup>

Anticonceptivos orales.<sup>107</sup>

Esteroides androgénicos.<sup>108</sup>

Corticosteroides a altas dosis.<sup>109</sup>

Cimetidina.<sup>110</sup>

Bloqueadores canales de Calcio.<sup>110</sup>

Danazol.<sup>110</sup>

**B.- Drogas que disminuyen la concentración sanguínea de ciclosporina por inducción hepática de la actividad del citocromo P-450:**

Fenitoina.<sup>111</sup>

Fenobarbital.<sup>112</sup>

Carbamazepina.<sup>113</sup>

Rifampicina.<sup>114</sup>

Sulfadimidina y Trimetropin.<sup>115</sup>

C.- Drogas que causan potencial sinergismo nefrotóxico.

Anti-inflamatorios no esteroidales.<sup>116</sup>

Diuréticos.<sup>117</sup>

Aminoglucósidos.<sup>118</sup>

Cefalosporinas (algunas).<sup>110</sup>

Melfalan.<sup>119</sup>

Anfotericina B.<sup>120</sup>

Trimetropin-Sulfametoxazol.<sup>121</sup>

D.- Otras drogas que interactuan con Ciclosporina.

Digoxina (tox. digital).<sup>110</sup>

Lovostatín (rabdomiolisis).<sup>110</sup>

VI. PREPARADOS, VIAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS DE CICLOSPORINA.

La ciclosporina conocida comercialmente con el nombre de Sandimmun, se encuentra expendida como un agente inmunosupresor para la profilaxis y el tratamiento del rechazo de órganos trasplantados. El medicamento se administra usualmente por vía oral e intravenosa en el protocolo de trasplantes, la vía intramuscular no se considera optima por su pobre absorción.<sup>122</sup> En el manejo de pacientes con psoriasis se consideran las vias oral e intralesional o tópica. Los preparados para vía oral son en solución de 100 mg/ml con un 12.5% de alcohol, disuelta en aceite de oliva y capsulas de 100 y 25 mgs; el preparado para vía endovenosa viene en ampollas de 5 ml y 1 ml conteniendo 250 y 50 mgs respectivamente de ciclosporina éstas deben diluirse en concentrado 1:20 a 1:100 con

solucion salina normal o bien solución de dextrosa al 5%. Las dosis varia de paciente a paciente, tipo de trasplante o enfermedad que se trate, los esquemas son múltiples; en el caso de trasplante se puede dar dosis inicial de 3-5 mg/ Kg/ día en concentrado 1:20 y 1:100 en dextrosa al 5% en 1 o 2 infuciones 24 hrs antes del trasplante. Así también se puede emplear la vía oral con dosis de 10-15 mg/ Kg/ día 5 días previos luego continua con 12.5 mgs por 3 a 6 meses con reducción progresiva hasta cero no antes de un año. En el manejo de pacientes con psoriasis las dosis han variado desde una primera generación de manejo a 10 mg/ Kg/ día hasta una segunda generacion de 2.5 mg/ Kg/ día, en la actualidad se considera como rango efectivo de tratamiento 2.5 a 5 mg/ Kg/ día.

#### VII.-EFECTOS SECUNDARIOS DURANTE LA TERAPIA CON CICLOSPORINA.

Los efectos secundarios son dosis dependientes y pueden ser minimizados usando dosis bajas, con un monitoreo de los niveles séricos de ciclosporina y con estudios funcionales (renal, hepático), hematológicos y electrolítico. El efecto primario potencial es la nefrotóxicidad, pudiéndose inducir una disfunción renal aguda y/o crónica; esta se puede captar durante las primeras semanas de terapia por incremento de la creatinina sérica, disminución en el aclaramiento renal de creatinina o ambos, es reversible y dosis dependiente. Entre los hallazgos electrolíticos tenemos hipomagnesemia lo que ameritaria terapia reitutiva, e hipercalemia. La hipertensión arterial se reporta hasta en 50% de los pacientes que recibieron ciclosporina por trasplante o tratamiento de enfermedades autoinmunes.<sup>123,124</sup> Aunque en el manejo

de problemas dermatológicos se ha visto asociado a otros factores de riesgo cardiaco como la obesidad, hiperlipidemias, tabaquismo y vida sedentaria.<sup>110</sup> En la esfera neurológica se menciona que los pacientes pueden presentar cefalea la cual puede caracterizarse por ser resistente a la toma de analgésicos habituales. Esto ocurre en las primeras semanas de tratamiento y se resuelve en forma espontánea por lo que no amerita una reducción en las dosis. Se han reportado además, temblores, parestesias en extremidades y sensación de aumento de la sensibilidad acral ya sea al frío o calor, los mismos mejoran en forma espontánea. Se han reportado convulsiones durante la terapia con ciclosporina; sin embargo, las mismas se asociaron a historia de hipertensión, ingesta de dosis altas de metilprednisolona o bajos niveles de magnesio.<sup>125</sup> Otras manifestaciones mencionadas son las gastrointestinales (nausea, vomito, anorexia, diarrea), elevación en los niveles séricos de bilirrubinas (50%), fosfatasa alcalina y transaminasas; el significado de éstas alteraciones son inciertas, los pacientes generalmente están asintomáticos y los valores se normalizan al suspender el medicamento.<sup>126</sup> La hiperlipidemia se encuentra asociada en forma importante con el uso de ciclosporina pudiendo contribuir significativamente a acelerar la aterosclerosis y enfermedad cardiovascular <sup>127</sup>. Se menciona que éstos pacientes deben llevar un esquema de control lipídico estricto. Una de las medidas adoptadas es la inclusión de aceite de pescado en la dieta con el objeto de disminuir los niveles lipídicos particularmente el de COLESTEROL. Esto toma particular interés en el manejo de pacientes con psoriasis, en los cuales se reportó el beneficio de su uso y aun

más en la reducción de efectos adversos renales por el uso de ciclosporina.<sup>128</sup> Se menciona hiperplasia gingival en alrededor del 25% de los pacientes siendo ésta similar a la presentada por difenilhidantoina y muy comun cuando existe falta de higiene.<sup>110</sup> Alteraciones musculares se han reportado en pacientes que recibieron ciclosporina para trasplante pero no para enfermedades autoinmunes y/o cutaneas. Hiperúricemia se presenta en alrededor de 15% la mayoría asintomáticos.<sup>129</sup> En la esfera cutánea se reporta hipertrichosis, tanto en hombres como mujeres, siendo mas frecuente en niños durante los primeros 6 meses de terapia y es reversible al suspenderse.<sup>130</sup> La presencia de neoplasia asociadas al uso de ciclosporina no es mayor que la presentada con otras drogas inmunosupresoras. La incidencia en transplantados es de alrededor de 1.3% siendo el linfoma de celulas" B" no-Hodking el más frecuente con un 25%<sup>131</sup>. En no transplantados es aun más baja, por ejemplo en 5000 pacientes tratados por enfermedades autoinmunes se reportaron 5 casos de linfoma, y en un paciente con psoriasis se reportó cuadro similar a micosis fungoide desarrollado 2 meses despues de suspender el tratamiento. Así también, se reportan 6 casos de carcinoma espinocelular en donde no es factible establecer relación causa efecto.<sup>110</sup> No se le considera una droga mutágena y en muy raros casos provoca alteraciones hematológicas.

#### VIII.-METODOLOGIA LABORATORIAL PARA MEDIR NIVELES DE CICLOSPORINA.

El analisis de la droga juega un rol muy importante en la farmacologia de la misma asi como en su utilidad clinica. Se cuenta



con dos métodos para cuantificar la ciclosporina: el radioinmunoensayo (RIA) desarrollado por Donatsch y cols. en Sandoz y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En el radioinmunoensayo se usa antisuero de conejo australiano que reacciona contra el hemisuccinato derivado de la ciclosporina. El análisis inicial es con la dihidrociclosporina A. Al haberse aprobado por la F.D.A. la ciclosporina, Sandoz introdujo un segundo antisuero con eritrocitos de oveja utilizando el mismo antígeno. El mayor problema enfrentado con el uso del radioinmunoensayo es la gran reactividad cruzada con distintos metabolitos de ciclosporina:

ANTICUERPO	METABOLITO	% (cruce)
antisuero de conejo	-MeOHBmt M17	60%
	-OHMeLeu M1	13.5%
	Leu M21	1.4%
antisuero de oveja	-MeOHBmt M17	32%
	-OHMeLeu M1	13%
	Leu M21	7%

Se han reportado buenas correlaciones con otros tipos de ensayos como son ELISA, EMIT, RIA de fase sólida e inmunofluorescencia polarizada en suero, con anticuerpos monoclonales y policlonales. Es importante conocer previamente al estudio que tipo de antisuero es, si es monoclonal o policlonal.<sup>90,132</sup> Otro de los inconvenientes del RIA es que los resultados se ven alterados en afecciones hepáticas. La ventaja es que puede ser evaluada en muestra capilar (sangre o plasma) sobre todo en niños.<sup>103</sup> La cromatografía líquida de alta resolución tiene un gran número de métodos, todos emplean muestra sanguínea y en la fase inicial se lisan los glóbulos rojos

con osmóticos gradientes a base de sal, agua o ácido, disrupción ultrasónica y solventes orgánicos como el acetonitrilo y metanol. Aquí es importante la liberación completa de la ciclosporina de las células ya que 50% de la muestra analizada es celular. Esta prueba es más específica en relación a distinguir los metabolitos, el inconveniente es que amerita de equipo especial y grandes tomas de muestras. Estas pueden ser obtenidas con métodos de extracción sólido-líquido (eritrocitos) o líquido-líquido (plasma) .<sup>90,103,132</sup>

#### COMPARACION ENTRE HPLC/RIA EN EL ANALISIS DE CICLOSPORINA.-

- A.- Ambos métodos se pueden obtener con muestras de sangre, plasma, suero, leche materna, líquido cefalorraquídeo y tejidos, el RIA se obtiene también de orina y bilis.
- B.- La metodología empleada requiere de un trabajo más elaborado en el HPLC que en el RIA.
- C.- Es más específica el HPLC que el RIA, ya que este último presenta reactividad cruzada entre distintos metabolitos de la ciclosporina.
- D.- Es más sensible el RIA (20 microgramos por litro en 5 microlitros de muestra) que el HPLC (25 microgramos por litro en 1 ml de muestra).
- E.- El equipo requerido en el HPLC es mayor y especial que el del RIA.
- F.- El RIA puede ser influenciado por anomalías funcionales hepáticas.

El rango de la relación RIA:HPLC es de 1:1 a 15:1. Los rangos terapéuticos se establecen que son aquellos que mantienen una

concentración sérica entre 80-150 nanogramos por mililitro determinado por cualquiera de los dos métodos.

#### IX. CICLOSPORINA EN PSORIASIS.

El primer reporte de la eficacia de ciclosporina en psoriasis fue un estudio de 4 pacientes con artritis psoriática por Muller y Hermann en 1979.<sup>133</sup>

La experiencia en Estados Unidos se inició en 1986 con un estudio controlado doble ciego cruzado. Todos los pacientes (21) eran portadores de psoriasis recalcitrante y habían recibido tratamiento previo con esteroides tópicos, antralina, fotoquimioterapia o metrotexate. Recibieron una dosis de 14 mg/kg/día de ciclosporina, veinte de los veintiuno mejoraron significativamente en comparación con ninguno de los que recibieron placebo antes de recibir ciclosporina.<sup>134</sup> Posteriormente Wentzell y cols.<sup>135</sup> reportan aclaramiento completo en 14 pacientes que recibieron dosis de 5-15 mg/Kg/día. Estas excelentes respuestas fueron observadas a pesar de que todos los pacientes tenían psoriasis eritrodérmica, pustular o en grandes placas.<sup>136</sup> Se han efectuado un sinúmero de estudios casi todos bajo los mismos criterios de inclusión únicamente variando con respecto a que dosis es la mas efectiva y menos tóxica, Griffiths y cols. en un estudio de 10 pacientes determinaron que la dosis óptima era de 3 mg/Kg/día,<sup>137</sup> Reitamo y cols. en el manejo de 6 pacientes con pustulosis palmo-plantar encontraron como dosis óptima 2.5 mg/Kg/día,<sup>138</sup> y sin demostrarse alteraciones en niveles de creatinina.<sup>139,3</sup>

A continuación se expresan algunos datos comparativos de otros diferentes estudios:

AUTOR	Num.de pacien-tes:	Sem.de estudio	Dosis:	PASI Inicial	PASI Final	% de Reduc	REF
Finzi	13	4	6.0	30.8	6.0	82	140
Fry	13	16	2 a 4.0	28.5	4.5	84.3	139b
Timonen	457	12	1.25 2.5-3 5	25.0	2.75	35+/-6 57+/-2 89+/-1	141
Joost	20	12	5.5	36.5	9.49	74	142
Sasaki	11	12	5.0	37.5	3.0	92	143

En el estudio Finzi la edad promedio fue de 49.5 años, todos del sexo masculino y presentaron efectos secundarios 4 de ellos, 2 con aumento de creatinina sérica, 1 con aumento de ac. urico, 1 con verrugas vulgares y 1 con herpes zoster y verrugas vulgares. El PASI inicial fue en promedio de 30.8 y luego de las 4 semanas de tratamiento el mismo se redujo a 6.0 (82%). En el estudio de Fry la edad promedio fue de 50 años, 5 varones y 8 mujeres, presentaron aumento de la presión arterial en forma leve a moderada 7; hipertricosis en 2 varones y 5 mujeres; aumento del 10% de creatinina en 10 y en 7 se encontraron anomalías en el funcionamiento hepático, los cuales tenían como antecedente haber recibido metrotexate. El PASI inicial fue de 28.5 y luego de 12 semanas de tratamiento este se redujo a 4.5 (84.3). Timonen efectuó

un estudio multicéntrico en Europa, los pacientes recibieron 1.25, 2.5-3 y 5 (33, 285, 139) miligramos de ciclosporina respectivamente, la respuesta fue mayor a dosis de 5 mgs. (con una reducción en el PASI de 89+/-1) pero el menor efecto a nivel renal se observó a dosis de 2.5 mgs. En el estudio de Joost, al grupo que recibió placebo se le dió posteriormente ciclosporina reportandose aumento en el porcentaje total de remisión de 74 a 90%. En el estudio realizado por Sasaki en la universidad de Yokohama en Japón, se presentó una edad promedio de 43 años y una duración media de la enfermedad de 7 años, ocho eran del sexo masculino y 3 del femenino. Predominó el cuadro de psoriasis en placas con 8 casos, seguido de la eritrodérmica con 2 casos y 1 caso de pustulosis; a las 12 semanas se obtuvieron 3 remisiones completas y como efectos secundarios solamente se manifestó hirsutismo en 2 casos ambas mujeres. Se hizo además, control de niveles séricos determinándose en 2 casos valores por debajo de 30 ng/ml. También se han efectuado estudios de manejo de psoriasis con la aplicación tópica<sup>144</sup> e intralesional tratando de minimizar los efectos tóxicos de su aplicación sistémica, Griffiths y cols. estudiaron un grupo de pacientes con psoriasis en una investigación doble ciego, aplicando en brazo o pierna ciclosporina al 2% en forma de ungüento y en la extremidad opuesta un ungüento placebo; la aplicación era 2 veces al día durante 4 semanas, la respuesta fue igual sin presentarse cambios significativos por lo que los autores mencionan que la posible causa de la nula acción del medicamento se debe a que no se absorbe por piel y que los efectos terapéuticos esten mediados por los metabolitos de la

ciclosporina.<sup>145</sup> En otro estudio realizado por Gilhar y cols. utilizaron una concentración mayor igual a 5% y la aplicaron durante 60 días. Durante el primer mes la misma se realizaba 2 veces al día y durante el segundo en forma oclusiva. La respuesta fue nula por lo que en general se considera una vía terapéutica inaceptable.<sup>146</sup> En relación con la aplicación intralesional se han obtenido mejores resultados.<sup>139</sup> En un estudio efectuado en el departamento de Dermatología la Universidad de Michigan, se evaluaron 6 pacientes a los que se les aplicó una solución de ciclosporina a una concentración de 17 mg/ml, el área tratada era de 3x3 cm en la que se inyectaba 2 ml 3 veces por semana durante 1 mes. Durante este período se efectuaron controles laboratoriales, la respuesta fue estadísticamente significativa en los 6 pacientes y los efectos secundarios más importantes fueron dolor (mismo que se presentó con la aplicación del placebo) y celulitis química (1 paciente). Los niveles de ciclosporina fueron analizados con HPLC y se obtuvieron valores de 10 ng/ml luego de la aplicación, de 20-30 ng/ml a las 12 hrs y a las 48 hrs eran muy bajos por lo que se establece que no se acumula en sangre.<sup>139</sup> Mismos resultados se observaron en el estudio efectuado por Powles y cols.<sup>147</sup> En resumen podemos decir que el uso de ciclosporina en forma tópica no es adecuada y la forma intralesional puede ser una alternativa en aquellos pacientes con riesgo potencial de efectos secundarios por el medicamento, aun queda mucho camino que recorrer.

## TERCERA PARTE

### **CICLOSPORINA EN PSORIASIS SEVERA. Estudio piloto.**

La psoriasis es una enfermedad crónica, multifactorial, con sensible compromiso inmunológico y que puede en algunos casos no responder a los tratamientos usuales. Son éstos casos resistentes los que motivan el empleo de nuevas modalidades terapéuticas, y es así como surge la ciclosporina, fármaco utilizado como profiláctico del rechazo de injerto en el trasplante de órganos y que puede actuar como inmunomodulador en el tratamiento de la psoriasis.

#### **I. OBJETIVOS.**

Establecer la efectividad de la ciclosporina a dosis de 2.5 mg/Kg/día, en el control de los cuadros de psoriasis severa.

Determinar si la ciclosporina a la dosis de 2.5 mg/Kg/día provoca efectos colaterales de importancia y describirlos.

Establecer si la respuesta terapéutica correlaciona con los niveles séricos de ciclosporina.

#### **II. MATERIAL Y METODO.**

Los pacientes participantes fueron los que acudieron a nuestro servicio de Dermatología del Hospital General de México S.S., a partir del 1 de marzo de 1991. Se concluyó su seguimiento el 15 de febrero de 1992.

### III. CRITERIOS DE INCLUSION.

(PREVIO CONSENTIMIENTO INFORMADO, ver anexo 1)

- A.- Pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis severa, ambos sexos, mayores de 18 años de edad.
- B.- Pacientes con Índice de Area y Severidad de Psoriasis (PASI) superior a 18.<sup>148</sup>
- E.- Confirmación histológica del diagnóstico clínico de psoriasis.

### IV. CRITERIOS DE EXCLUSION.

- A.- Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o posible embarazo.
- B.- Antecedentes de neoplasias.
- C.- Evidencia de infección aguda (bacteriana, viral o fungica) no controlada.
- D.- Hipertensión arterial no controlada.
- E.- Compromiso hepato-renal comprobado clinica y laboratorialmente.
- F.- Enfermedad cardiovascular y neurológica importante.
- G.- Alcoholismo, drogadicción, síndrome malabsortivo o tratamientos con fármacos nefrotóxicos o que alteren la farmacocinética de la ciclosporina (ej: macrolidos, isoniacida, rifampicina o anticomiciales).

### V. PROCEDIMIENTO.

Los pacientes fueron evaluados exhaustivamente con una historia clínica completa, examen físico (medidas topométricas, signos vitales y cálculo del PASI), estudios laboratoriales y de gabinete:



A.- Laboratoriales: biometría hemática completa, química sanguínea (creatinina, nitrógeno ureico, ácido urico), depuración de creatinina, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático (bilirrubinas y transaminasas).

B.- Histológico: biopsia de piel.

C.- Radiológicos: A.P. y lateral de columna vertebral, dorso-palmares y dorso plantares, oblicuas de manos y pies.

El cálculo del índice de Área y Severidad de Psoriasis (PASI) se basó en la fórmula de Fredriksson T. y Petterson,<sup>148</sup> (ver anexo 2). La dosis de ciclosporina fue calculada en base de 2.5mg/kg/día y se dividió la dosis total en dos tomas, las capsulas contenian dosis de 25 y 100 mg de ciclosporina (SANDIMMUN Lab. Sandoz). Los pacientes fueron hospitalizados durante un promedio de 5 semanas durante las cuales:

A.- Se les practicaron los estudios antes mencionados.

B.- Se inició el tratamiento y toma de las fotografías clínicas.

C.- Se efectuaron niveles séricos de ciclosporina al final de la 2ª y 4ª semana, el método utilizado fue Inmunofluorescencia polarizada en suero (I.F.P.), con anticuerpos policlonales que detecta ciclosporina A y algunos de sus metabolitos, gracias a la cooperación del departamento de Cirugía Experimental del Instituto Nacional de la Nutrición, Salvador Zubiran".

El tiempo de estudio fue de 12 semanas durante las cuales los controles se llevaron a cabo con una periodicidad de cada 2 semanas. En cada visita se evaluó examen físico (cálculo del PASI, signos vitales y medidas antropométricas, estado de las

ñas), síntomas (prurito y artralgias), detección de efectos adversos y estudios laboratoriales (control). Se efectuó supervisión indirecta de la toma del medicamento, solicitando al paciente traer los recipientes vacíos del medicamento tomado y se le hacía entrega del mismo para un periodo de 15 días. Al final de la 6ª semana se efectuó el cálculo del porcentaje de reducción del PASI según la fórmula:

$$\%RED = \frac{PASI_{Basal} - PASI_{6\text{ semana}}}{PASI_{Basal}} \times 100$$

Si el porcentaje de reducción era mayor de 33% se continuó con las mismas indicaciones, si era menor de 33% se aumentó la dosis a 4 mg/kg/día y se solicitaba nuevo nivel sérico de ciclosporina A. A la 12ª semana se efectuó la evaluación final esperando obtener una respuesta mayor o igual al 66%.

#### VI. EVALUACION DE RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio se evaluó un total de 12 pacientes todos del sexo masculino, quienes cumplieron el criterio diagnóstico de psoriasis severa con PASI mayor de 18, sin embargo, cuatro de ellos (2 con psoriasis eritrodérmica y 2 con psoriasis en placas) presentaron alteraciones importantes en sus pruebas de funcionamiento hepático lo que nos obligó a excluirlos del estudio. Los pacientes incluidos fueron 8 (100%), 7 de los cuales presentaron psoriasis en placas (87.5%) y 1 con psoriasis eritrodérmica (12.5%), (Cuadro 1). El 100% de los pacientes fueron

del sexo masculino y con una actividad laboral variable, (Cuadro 2). La edad de los pacientes se encontró entre 28 y 51 con un promedio de 39.5 años y el promedio de duración de la enfermedad fue de 11.3 años, no influyendo ésta en la respuesta al tratamiento, (Cuadro 3). No hubo antecedentes familiares de psoriasis en ninguno de los pacientes. El prurito se presentó como síntoma principal en todos los pacientes (100%) siendo leve en 4 (50%), moderado en 1 (12.5%) y severo en 3 (37.5%), (Cuadro 4). Las artralgiás fueron el segundo síntoma principal presentándose en 3 (37.5%) de los pacientes. En relación al índice de Área y Severidad de Psoriasis (PASI), se observó un promedio de 35.08 de inicio, de 15.98 a las 6ª semana y de 8.6 al final del estudio, (Cuadro 5).

El porcentaje de reducción del PASI a la 6ª semana fue en promedio de 54% y a la 12ª semana de 74.99%, lo que nos indicó una respuesta muy buena al tratamiento, (Cuadro 6). Los estudios laboratoriales fueron en 6 de los pacientes dentro de límites normales y particularmente la creatinina, potasio y pruebas de funcionamiento hepático, (Cuadros 7-8-9-10-11). Se presentó en los casos 01 y 02 alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. En el caso 01 hubo incremento en los niveles de bilirrubinas a más del 100%, sin manifestaciones clínicas ni alteración de otras pruebas funcionales hepáticas. Esto nos obligó a disminuir la dosis en un 25% sin que ello repercutiera en el resultado terapéutico, al suspender el tratamiento las cifras volvieron a su normalidad. En el caso 02 hubo un incremento únicamente en una determinación de la TGP en forma relativa (control semana 2) sin alteración de otras

pruebas, ésta se normalizó en el control subsiguiente. Las cifras de presión arterial se mantuvieron dentro de límites normales en todos nuestros pacientes y sus controles. El prurito remitió en 2 (66.6%) de la forma severa y en 2 (50%) de la forma moderada el resto continuaron con una forma leve, (Cuadro 12). En los pacientes con artralgias hubo remisión completa 2 (66.6%) y parcial en 1 (33.3%), éste ultimó con una forma severa inicialmente, (Cuadro 13). Con respecto al efecto del tratamiento sobre las estructuras córneas encontramos afección en 3 pacientes referidos de la siguiente manera:

caso 04= presentó afección en el 100% de sus uñas en forma moderada con una respuesta parcial de las mismas.

caso 06= presentó afección severa en 2 (22.2%), moderada en 4 (44.4%) y leve en 3 (33.3%); con una respuesta catalogada como leve en 6 (66.6%) y remisión completa en 2 (22.2%) y una de forma severa quedó en moderada.

Caso 08= presentó afección en 8 (80%) de sus uñas, en forma severa en 5 (62.5%), moderada en 2 (25%) y leve en 1 (12.5%); al final del estudio hubo curación completa en 25% y moderada en 75%.

En relación con la repuesta según el PASI y sus variables la mejoría se pueden evaluar al observar los cuadros 14 a 29.

Los niveles de ciclosporina obtenidos al final de la segunda y cuarta semana del estudio, presentaron valores promedios de 19 y 49.21 ng/ml respectivamente (valores de referencia de 100-400 ng/ml con el método de Inmunofluorescencia polarizada en suero con anticuerpos policlonales).

Paciente 04 presentó vitiligo asociado a su cuadro de psoriasis. El vitiligo era más evidente en los sitios de lesiones antiguas de psoriasis. Estas lesiones se repigmentaron en forma evidente.

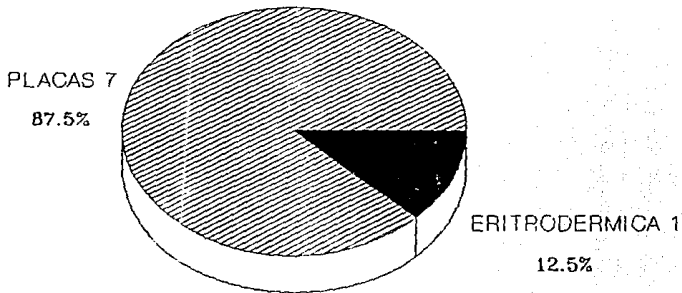
## VII. CONCLUSIONES

- A.- La ciclosporina es un fármaco efectivo en el control de los cuadros severos de psoriasis. En nuestro estudio el 100% de los pacientes respondieron satisfactoriamente con una disminución del Índice de Área y Severidad de Psoriasis (PASI) en más del 66% luego de 12 semanas de tratamiento.
- B.- La dosis necesaria de ciclosporina para inducir remisión es de 2.5 mg/kg/día, siendo tan eficaz como las de 3-4-5 mg/kg/día<sup>141,142,143</sup> pero con mucho menos efectos secundarios. En nuestro estudio solo se observaron elevaciones transitorias de bilirrubinas y transaminasa glutámico pirúvica en dos pacientes.
- C.- La reducción de las artralgiás en forma importante, nos hace pensar en la ciclosporina como una opción terapéutica en aquellos casos de artritis psoriática severos y de difícil control.<sup>149</sup>
- D.- El grado de respuesta clínica no correlaciona con los niveles séricos de ciclosporina. En nuestros pacientes los valores séricos del fármaco se mantuvieron por debajo de los considerados como índice terapéutico. Por esto consideramos que la utilidad del estudio de los mismos es para detectar la posibilidad de niveles tóxicos del fármaco en individuos susceptibles.

E.- La ciclosporina puede ser utilizada en otras enfermedades en la que se sospeche la posibilidad de mediación inmunológica como en el caso del vitiligo, cuadro con respuesta parcial en uno de nuestros pacientes (04) (ver iconografía)

# CICLOSPORINA-PSORIASIS

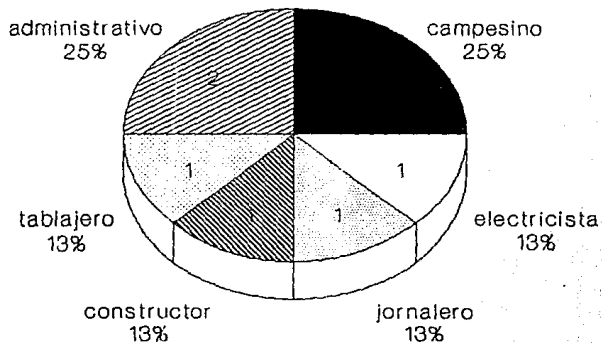
## TIPOS CLINICOS



CUADRO 1

# CICLOSPORINA-PSORIASIS

## OCUPACION Y SEXO

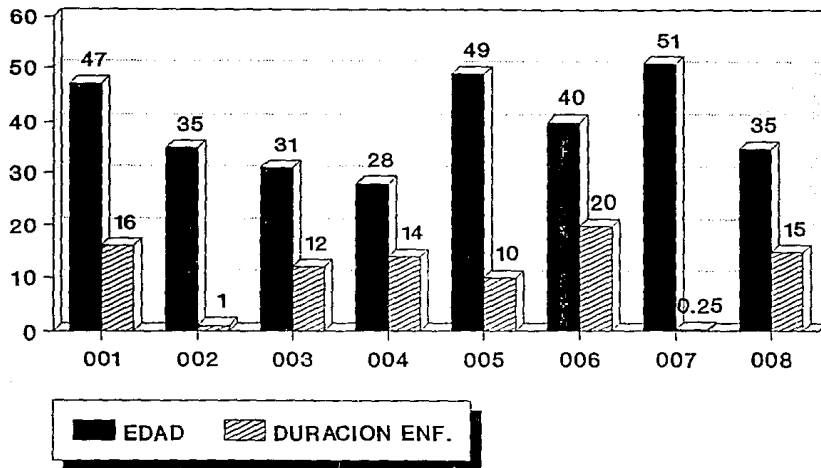


Todos los pacientes fueron del sexo masculino



# CICLOSPORINA-PSORIASIS

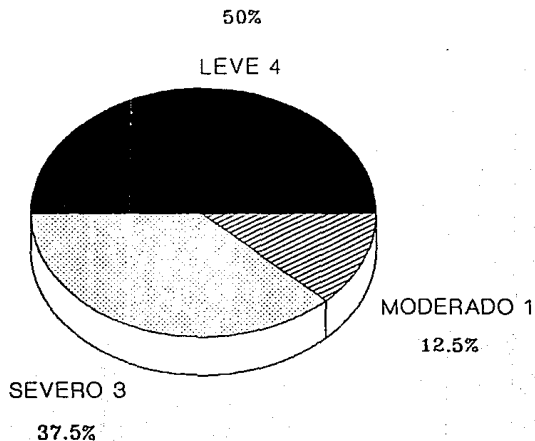
## EDAD



CUADRO 3

# CICLOSPORINA-PSORIASIS

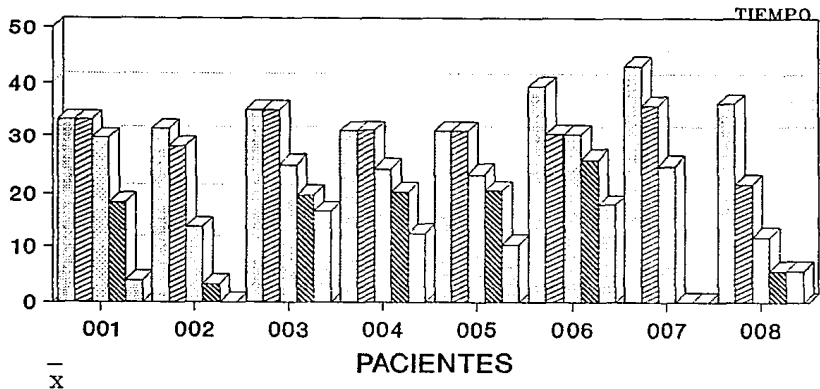
## TIPOS PRURITO



CUADRO 4

# CICLOSPORINA-PSORIASIS

## PASI



0=35.08

6=15.98

12=8.6

SEMANAS



0



2



4



6

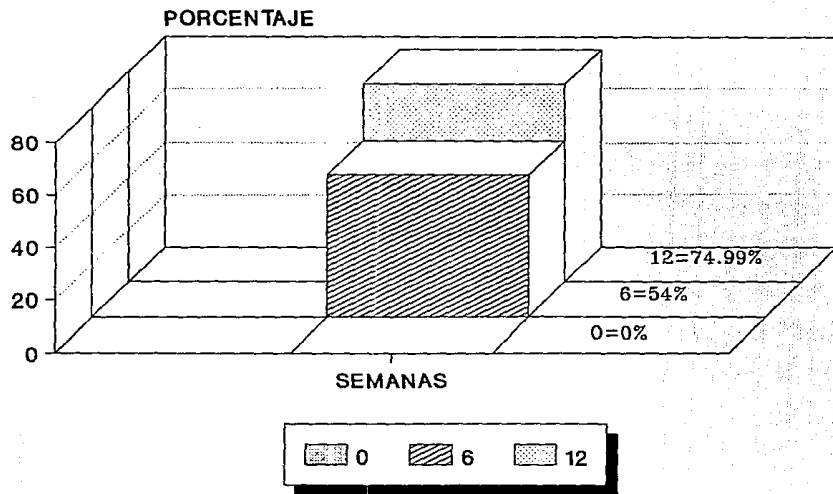


12

CUADRO 5

# CICLOSPORINA-PSORIASIS

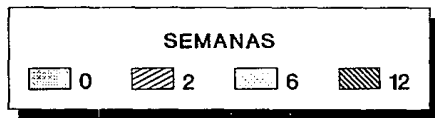
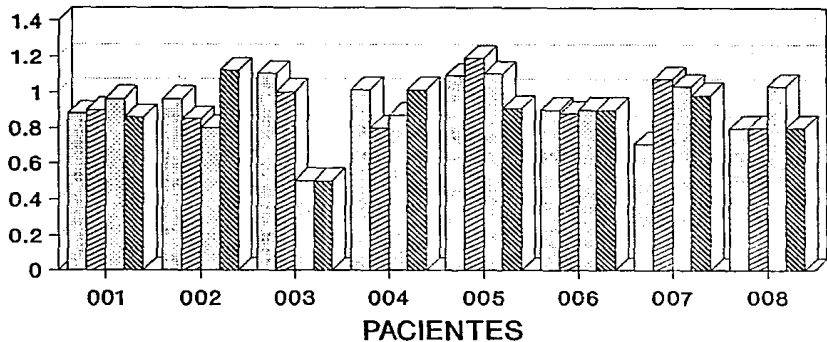
## PORCENTAJE REDUCCION PASI



CUADRO 6

# CICLOSPORINA-PSORIASIS

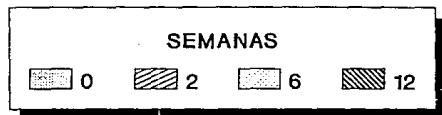
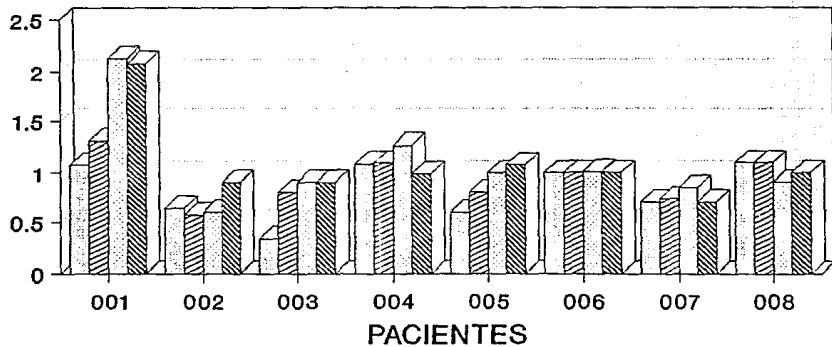
## CREATININA



CUADRO 7

# CICLOSPORINA-PSORIASIS

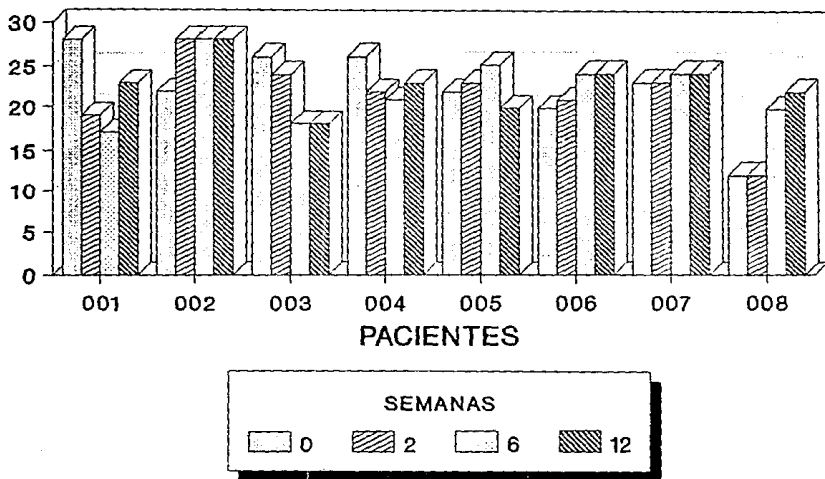
## BILIRRUBINAS



CUADRO 8

# CICLOSPORINA-PSORIASIS

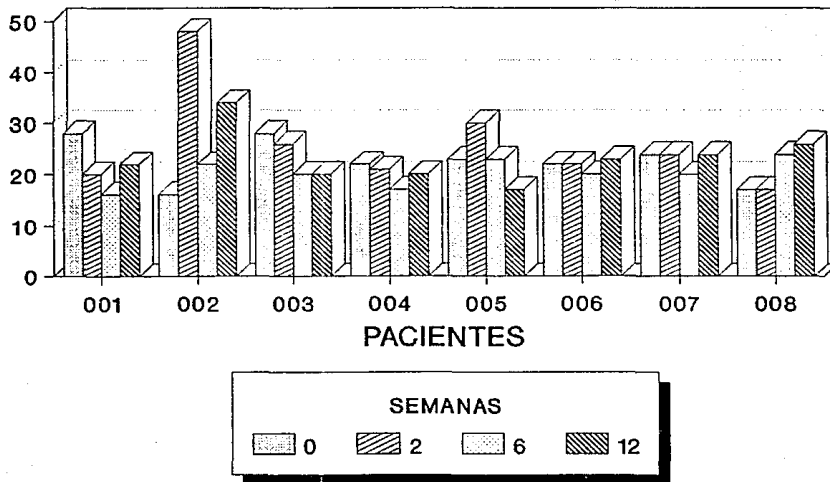
## TGO



CUADRO 9

# CICLOSPORINA-PSORIASIS

## TGP

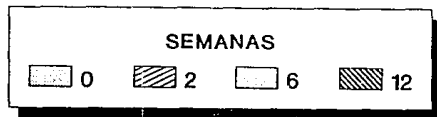
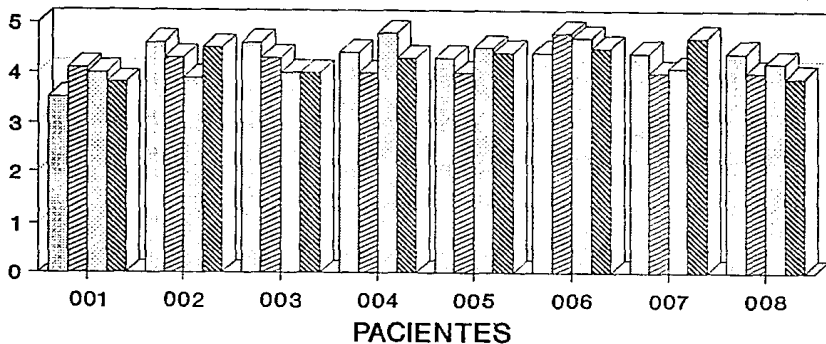


CUADRO 10



# CICLOSPORINA-PSORIASIS

## ELECTROLITOS(POTASIO)



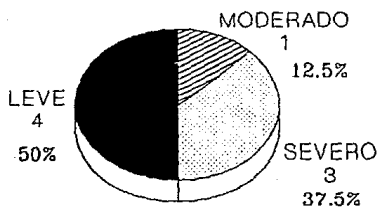
CUADRO 11

# CICLOSPORINA-PSORIASIS

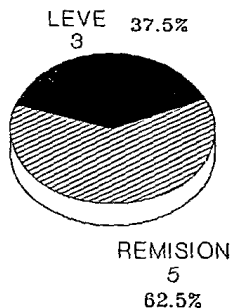
## PORCENTAJE REDUCCION

### PRURITO

INICIAL



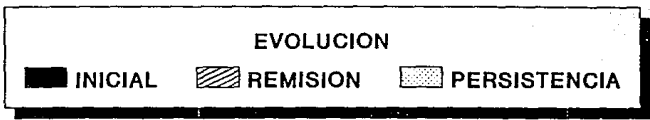
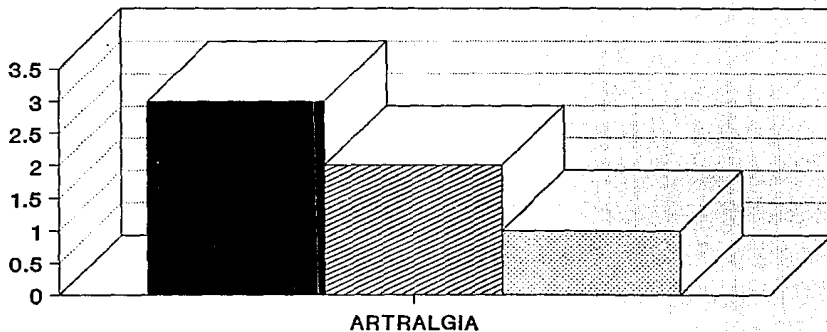
FINAL



CUADRO 12

# CICLOSPORINA - PSORIASIS

## ARTRALGIAS

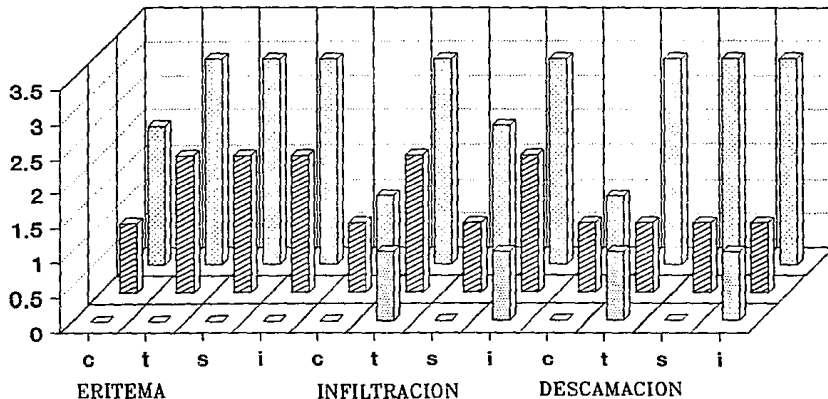
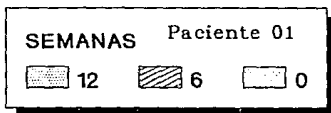


CUADRO 13

# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION ERITEMA-INFILTRACION-DESCAMACION

CUADRO 14

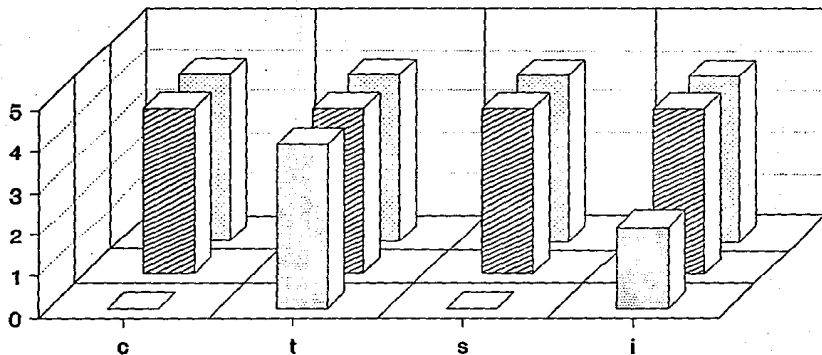
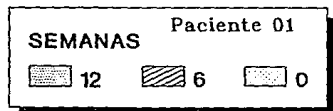
c=cabeza  
t=tronco  
s=miembro superior  
i=miembro inferior



# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION AREA

c=cabeza  
t=tronco  
s=miembro superior  
i=miembro inferior

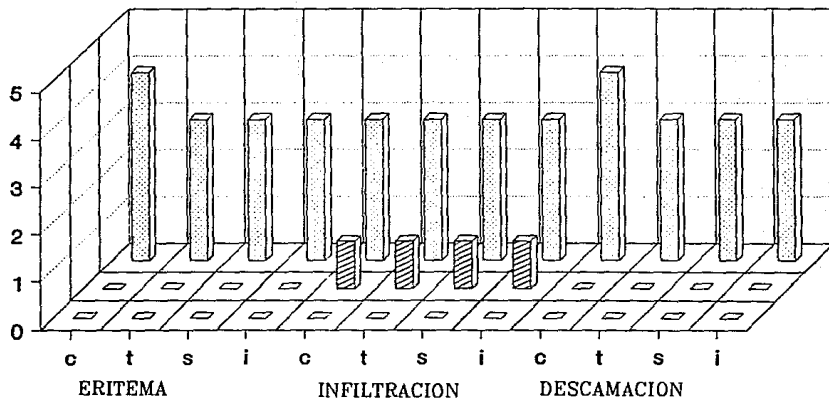
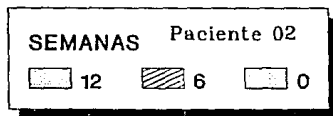
CUADRO 15



# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION ERITEMA-INFILTRACION-DESCAMACION

CUADRO 16

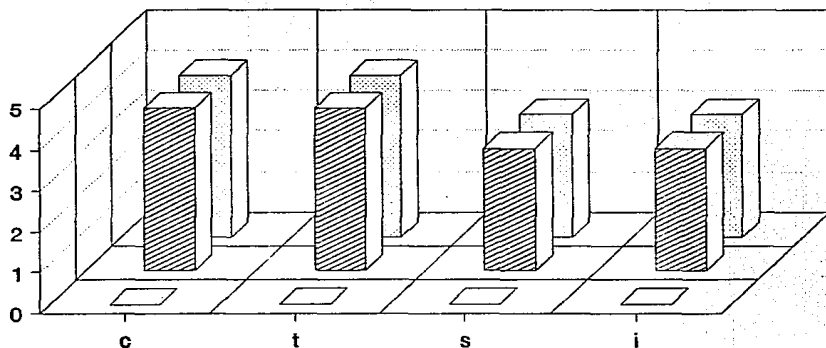
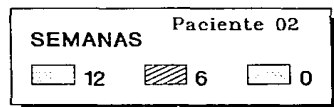
c=cabeza  
t=tronco  
s=miembro superior  
i=miembro inferior



# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION AREA

c=cabeza  
t=tronco  
s=miembro superior  
i=miembro inferior

CUADRO 17



# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION ERITEMA-INFILTRACION-DESCAMACION

CUADRO 18

c=cabeza

t=tronco

s=miembro superior

i=miembro inferior

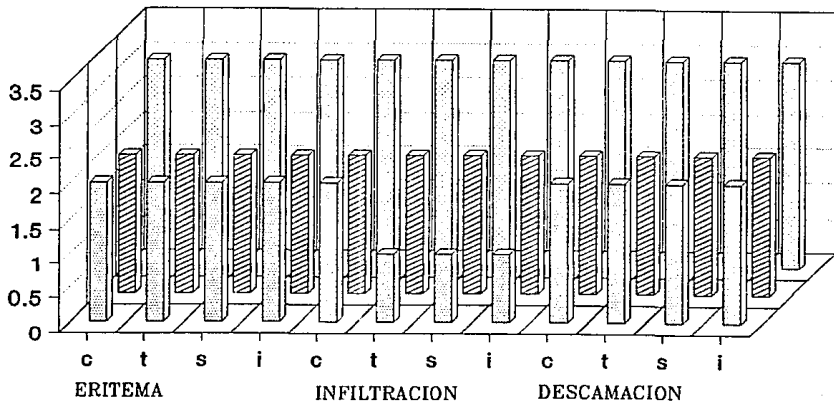
SEMANAS

Paciente 03

12

6

0





# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION AREA

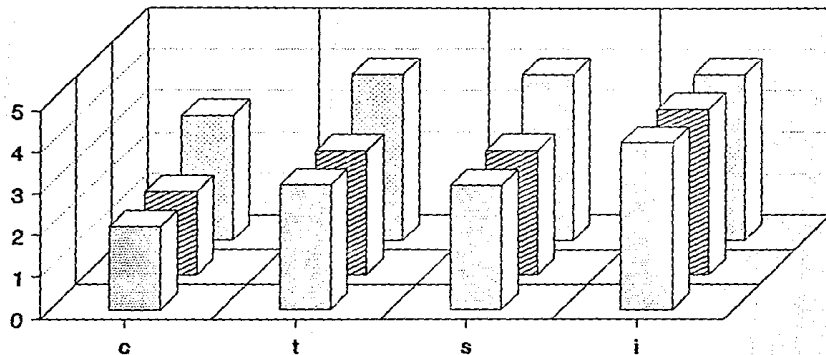
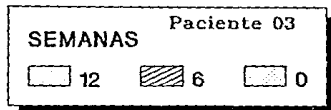
c=cabeza

t=tronco

s=miembro superior

i=miembro inferior

CUADRO 19



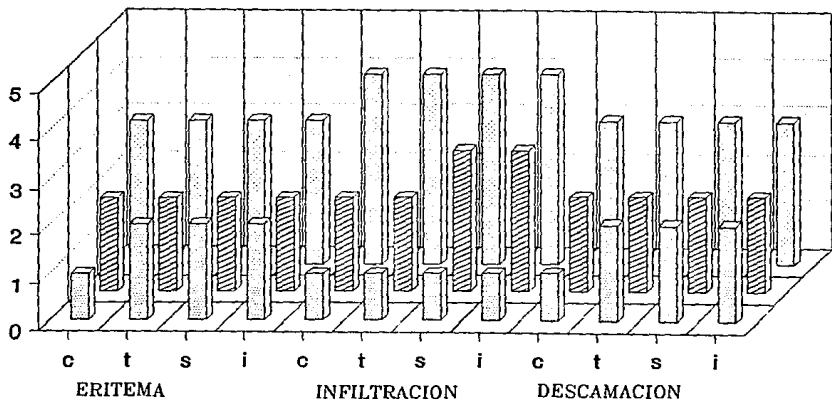
# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION ERITEMA-INFILTRACION-DESCAMACION

CUADRO 20

c=cabeza  
t=tronco  
s=miembro superior  
i=miembro inferior

SEMANAS Paciente 04

12	6	0
----	---	---



# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION AREA

c=cabeza

t=tronco

s=miembro superior

i=miembro inferior

CUADRO 21

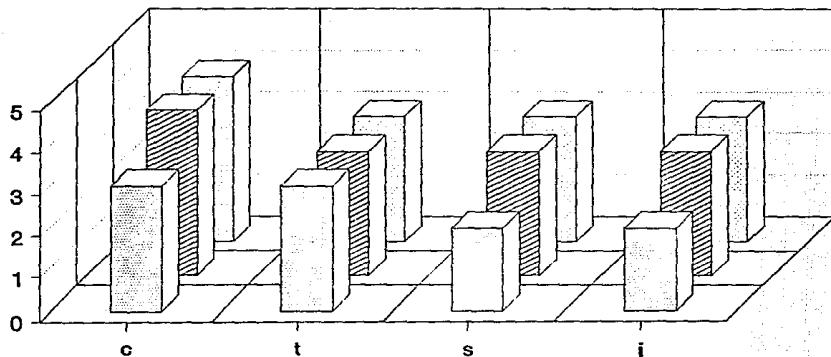
SEMANAS

Paciente 04

12

6

0



# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION ERITEMA-INFILTRACION-DESCAMACION

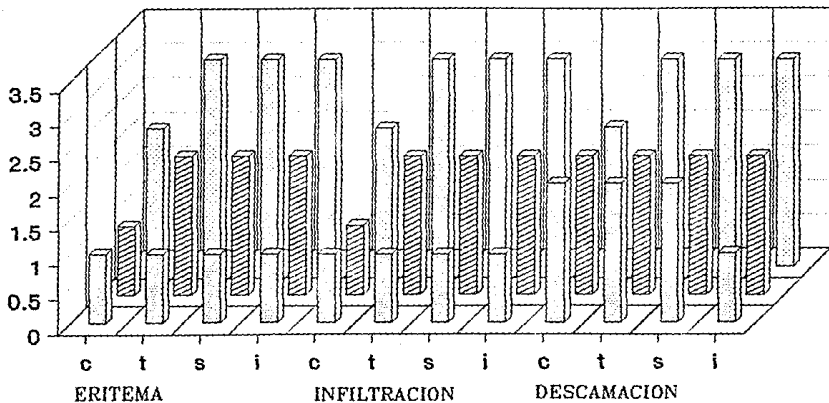
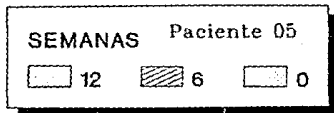
CUADRO 22

c=cabeza

t=tronco

s=miembro superior

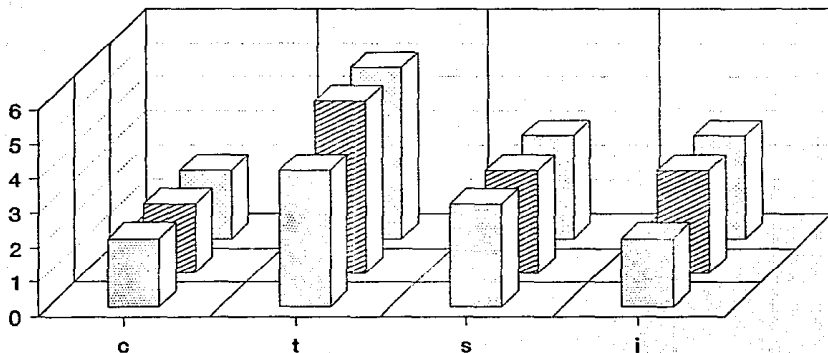
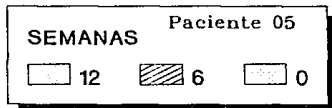
i=miembro inferior



# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION AREA

c=cabeza  
 t=tronco  
 s=miembro superior  
 i=miembro inferior

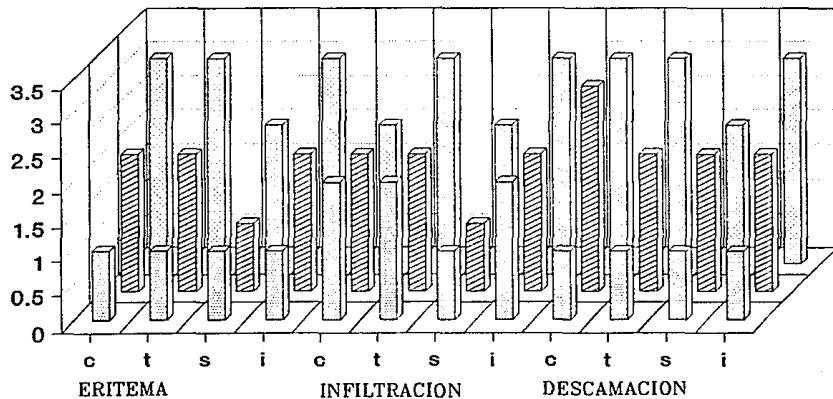
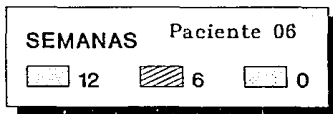
CUADRO 23



# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION ERITEMA-INFILTRACION-DESCAMACION

CUADRO 24

c=cabeza  
t=tronco  
s=miembro superior  
i=miembro inferior



# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION AREA

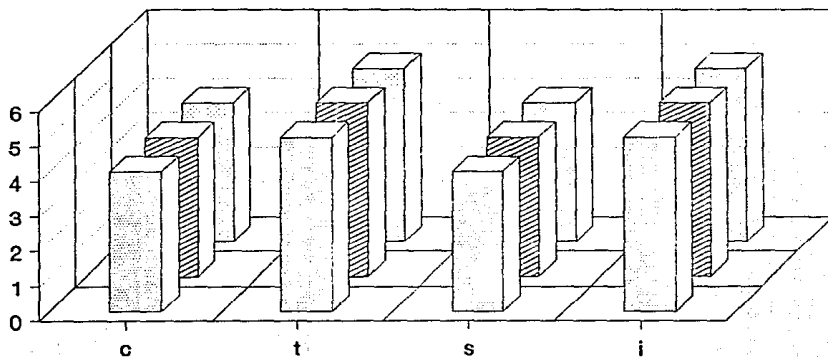
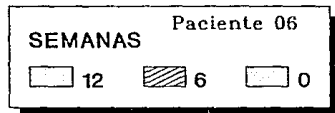
c=cabeza

t=tronco

s=miembro superior

i=miembro inferior

CUADRO 25



# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION ERITEMA-INFILTRACION-DESCAMACION

CUADRO 26

c=cabeza

t=tronco

s=miembro superior

i=miembro inferior

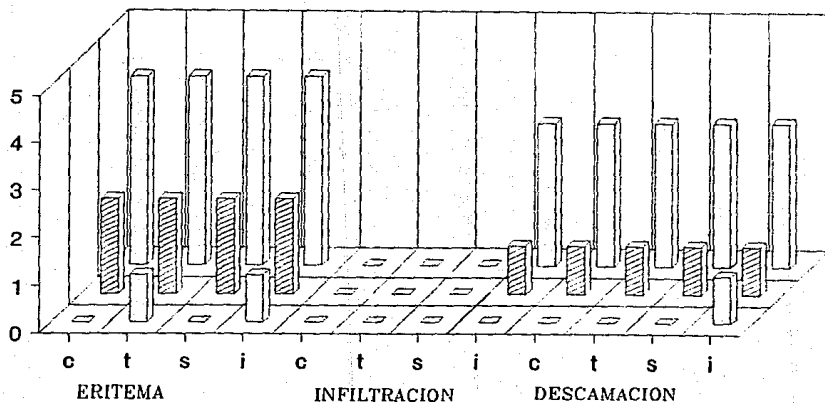
SEMANAS

Paciente 07

12

6

0





# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION AREA

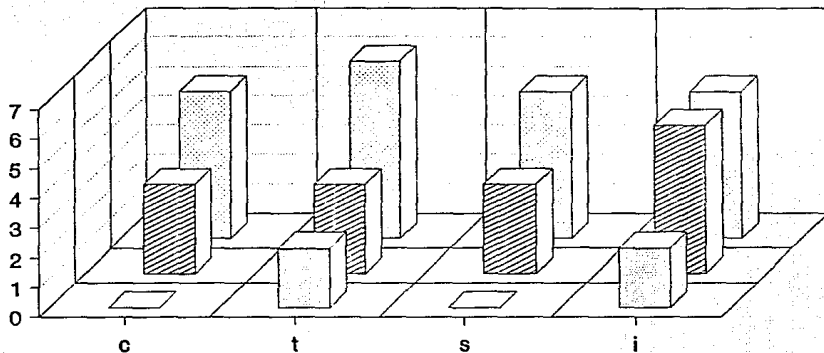
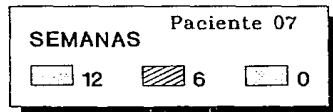
c=cabeza

t=tronco

s=miembro superior

i=miembro inferior

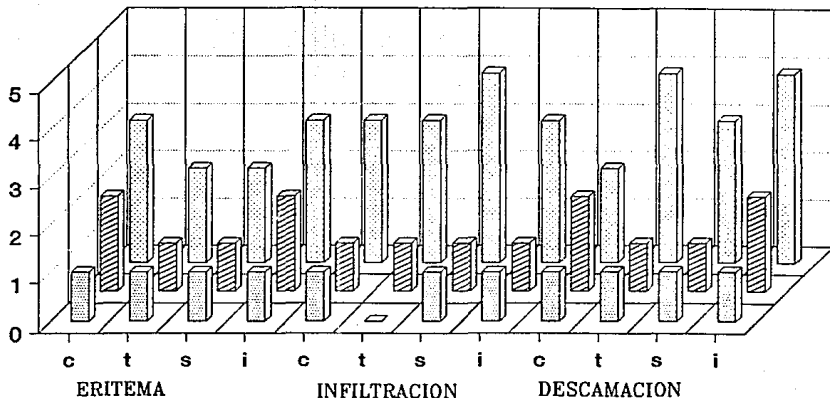
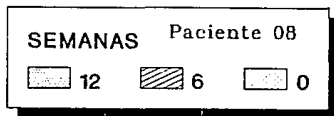
CUADRO 27



# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION ERITEMA-INFILTRACION-DESCAMACION

CUADRO 28

c=cabeza  
t=tronco  
s=miembro superior  
i=miembro inferior



# CICLOSPORINA-PSORIASIS PASI-REDUCCION AREA

c=cabeza

t=tronco

s=miembro superior

i=miembro inferior

CUADRO 29

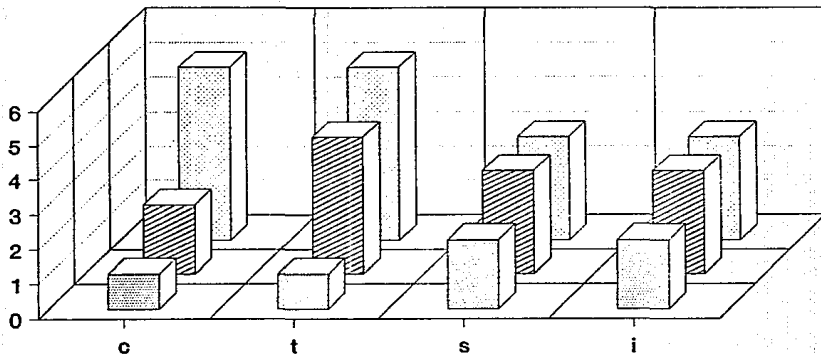
SEMANAS

Paciente 08

12

6

0



Ciclosporin in severe recalcitrant  
chronic plaque form psoriasis

Multicentre study

Center  
No

Exami-  
nation

Patient No.

Initials

Date  
of exam

Day Month Year

### Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

#### Scoring system

Score	0	1	2	3	4	5	6
Erythema Infiltration Desquamation	none	slight	moderate	severe	very severe	--	--
Area %	0	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90-100

#### HEAD (H)

Score

Erythema

Infiltration

Desquamation

Sum

x Area

=

x 0.1 =

#### TRUNK (T)

Score

Erythema

Infiltration

Desquamation

Sum

x Area

=

x 0.3 =

#### UPPER LIMBS (UL)

Score

Erythema

Infiltration

Desquamation

Sum

x Area

=

x 0.2 =

#### LOWER LIMBS (LL)

Score

Erythema

Infiltration

Desquamation

Sum

x Area

=

x 0.4 =

PASI = (H)  + (T)  + (UL)  + (LL)  =

## CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE INFORMADO

A quien corresponda:

Yo \_\_\_\_\_ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio " \_\_\_\_\_

que se realizará en la Institución " \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ cuyos objetivos consisten en \_\_\_\_\_

Estoy informado sobre los procedimientos, pruebas y tratamientos que contempla el estudio y conozco los posibles riesgos que éstos pueden implicar.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_ Dirección \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_ Dirección \_\_\_\_\_



Figura 1

Caso 02 : Observamos la afección de piel cabelluda al inicio y después del tratamiento.

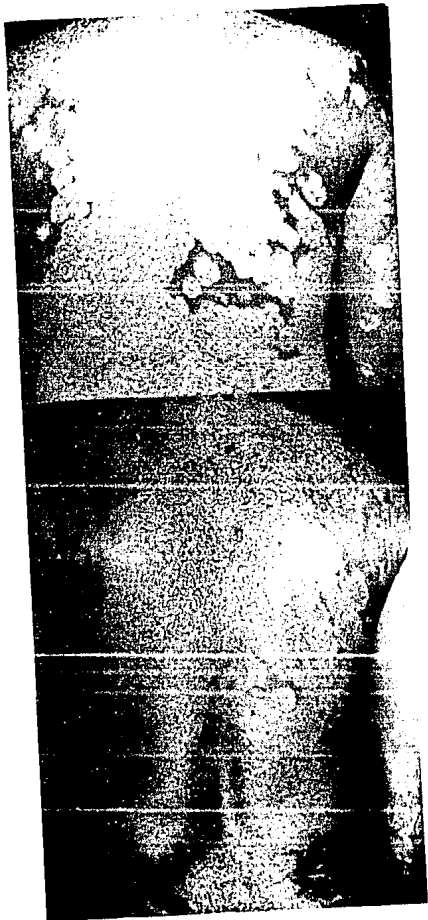


Figura 2

Caso 03 : Observamos la afección del tronco posterior con gran infiltración de las lesiones y la mejoría como resultado del tratamiento.



Figura 3.a

Caso 04 : Observamos la afección de frente y piel cabelluda y su remisión como resultado del tratamiento.



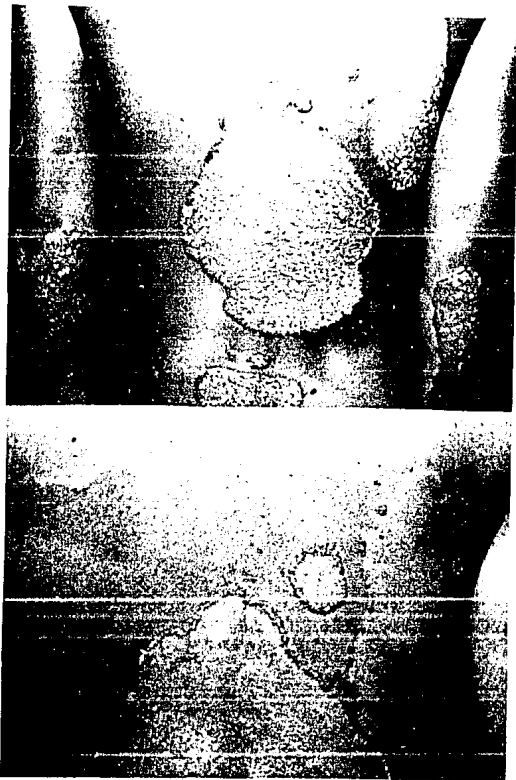


Figura 3.b

Caso 04 : Observamos la afección de tronco posterior con gran infiltración y su mejoría como resultado del tratamiento, persistiendo únicamente un borde discreto de actividad.



Figura 3.c

Caso 04 : Observamos la afección en piernas con lesiones psoriáticas y de vitiligo. La mejoría se manifiesta en la disminución de las lesiones psoriáticas y áreas de repigmentación.

**BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Saúl A. "LECCIONES DE DERMATOLOGIA"  
12a Ed. México: Mendez Cervantes Ed 1989.
- 2.- Rook A et al "TRATADO DE DERMATOLOGIA"  
4a Ed. Madrid: Ed Doyma vol 2 1989.
- 3.- Fitzpatrick T.B. et al "DERMATOLOGIA EN MEDICINA GENERAL"  
3A Ed. Buenos Aires. Edit. Panamericana 1988.
- 4.- Abele D. Dabson RL  
"Psoriasis" Arch. Dermatol 1963; 95: 608-17.
- 5.- Margot J. "Le Psoriasis dans le nouvelle pratique  
Dermatologie" Masson Paris 1963 pp 565-676.
- 6.- Champion Rh "Psoriasis" Br. J. Dermatol 1986: 292: 1693-96.
- 7.- Lain Entralgo P. "HISTORIA DE LA MEDICINA"  
Barcelona, Salvat ed. 1978.
- 8.- Bechet E. "Psoriasis a brief historial review"  
Arch Derm. Syph 1963 : 33: 327-29.
- 9.- Farber E.M., et al: "The natural history of psoriasis in  
5,600 patients" Dermatologia 1974: 148: 1.
- 10.- Bustin D.M. et al: "Onset of Psoriasis at age 108"  
J. Am. Acad. Dermatol 1983; 9: 276.
- 11.- Nyfors A., Lemholt K.: "Psoriasis in children: a short  
review and survey of 245 cases" Br. J. Dermatology 1975:  
92: 437.
- 12.- Melski J.W.; Stern R.S.: "The separation of susceptibility  
to psoriasis from age at onset" J. Invest. Dermatol  
1981; 77: 474.

- 13.- Milski J.W.: "The Koebner (isomorphic) response in psoriasis: associations with early age of onset and multiple previous therapies" Arch. Dermatol 1983; 19: 655.
- 14.- Juarez N.C.: "Sulfasalazina en psoriasis vulgar" Estudio clinico doble ciego, prospectivo, longitudinal. Tesis UNAM Hospital General de México 1990.
- 15.- Watson W., et al: "The genetics of psoriasis" Arch. Dermatol 1972; 105: 197.
- 16.- Mordovster V.N. :Genetic Factors in psoriasis" Int. J. Dermatol 1981; 20(2): 99-101.
- 17.- Farber E.M., Nael M., et al : "Normal history of psoriasis in 61 twins pairs" Arch. Dermatol 1974;109:207-10.
- 18.- Krulig L., Farber E., et al: "Histocompatibility (HLA) antigens in psoriasis" Arch. Dermatol 1975; 6(3): 857-60.
- 19.- Marcusson J., et al: "Penetration of HLA-linked psoriasis-predisposing gene(s) a family investigatio" Acta Derm Venereol (Stockh) 1976: 56: 453-55.
- 20.- Zachavie H., et al: "HLA antigens in pustular psoriasis" Dermatologica 1977: 134: 73-76.
- 21.- Ward J.M., Bornes R.M.: "HLA antigens in persistent palmo-plantar pustulosis and its relationship to psoriasis" Br. J. Dermatol 1978: 99: 477.
- 22.- Kammer G.M., et al: "Psoriasis arthritis: a clinical immunologic and HLA study of 100 patients" Semin Arthritis Rheum 1979; 9: 75-77.

- 23.- Dahl M.V.: "HLA and the skin". In Dobson theirs(eds) the year book of Dermatology. Year book medical publishers. Chicago 1980 pp 13-43.
- 24.- Brenner W.; Gschanait F., et al: "HLA-B13, B17, B37 y Cw6 in psoriasis vulgaris, association with the age of onset" Arch. Dermatol. 1974: 262: 337-9 .
- 25.- Svejgaard A., et al: "HLA in psoriasis vulgaris and pustular psoriasis : population and family studies" Br. J. Dermatol 1974; 91: 145-53.
- 26.- Suarez Almanzar M., et al: "The genetics of psoriasis" Arch. Dermatol 1990: 8 ; 126 ; 1040-42.
- 27.- Russeel T.J.: "Histocompatibility(HLA) antigens associated with psoriasis" N. Engl. J. Med. 1972: 287: 738.
- 28.- Tiwani J. : "The inherintence of psoriasis" Br. J. Dermatol. 1982: 106: 227.
- 29.- Krueger G.G.: "Psoriasis: Current Concepts of its etiology and pathogenesis: In Dobson Thiers(eds). The year book of Dermatology: The year medical publishers Inc.1981 pp 13-70.
- 30.- Maercusson A.: "Psoriasis and arthritis lesions in relation to the inherentance of HLA genotypes" Acta Dermatol Venereol (Stockn) 1979: 59: 4-48.
- 31.- Grove G.L.: "Epidermal cell kinetics in psoriasis" Int. J. Dermatol 1979; 18: 111-22.
- 32.- Gelfant S.: "The cell cycle in Psoriasis a reappraisal" Br. J. Dermatol. 1976: 95: 577-90.

- 33.- Gommans J.M., et al: "Studies on the plasma membrane of normal and psoriatic keratinocytes preparation of material and morphological characterization" Br. J. Dermatol 1979; 101: 407-13.
- 34.- Bos J.D.: "The pathomechanism of psoriasis. The skin immune system and cyclosporin " Br. J. Dermatol 1988; 118: 141-55.
- 35.- Lever W. F., Schaumburg Lever G.: "Histopatologia de la piel" Interamericana, Buenos Aires 1979 pp 119-126.
- 36.- Jernowitz T.: "Monocyte and neutrophil chemotaxi in psoriasis" J. Am. Acad. Dermatol 1986; 15: 1191-9.
- 37.- Golhman-Yahr M., et al: "Polymorphonuclear leukocyte functions in psoriasis" Int. J. Dermatol 1988; 27(9): 633-37.
- 38.- Brigman R.D.: "Nude Mouse-Human skin graft model III. studies on generalized psoriasis" J. Invest. Dermatol 1980; 74: 262.
- 39.- Ryan T.J.: "Microcirculation in psoriasis, blood vessels, lymphatic and tissue fluid" Pharmacol. ther. 1980; 19(1): 27-64.
- 40.- Cormane R.H.: "Immunopathology of Psoriasis" Arch. Dermatol. 1981; 270(2): 201-15.
- 41.- Marcelo C.L.: "Cyclic Nucleotides, Prostaglandins and Polyamines in psoriasis" Pharmacol Ther 1980; 297: 310.
- 42.- Holzeman H., Benes P.: "Dehydroepiandrosterona Deficiency in psoriasis Hypothesis on the etiopathogenesis of this disease" Hautarzt 1980; 31(2): 71-5.

- 43.- Farber E.M., Nall L.: "Psoriasis a Disease of the total skin" J. Am. Acad. Dermatol. 1985; 12(1): 150-6.
- 44.- Farber E.M., Nall L.: "An Appraisal of measured to prevent and control psoriasis" J. Am. Acad. Dermatol. 1984; 10(3): 511-17.
- 45.- Menon G.K., Elias P.M., et al "Ultraestructura localization of calcium in psoriatic and normal human epidermis" Arch Dermatol 1991; 1: 127: 57-63.
- 46.- Reimer G.; Leonhardi G.; Schwulera U.: "DNA-binding proteins of psoriatic scales.III Biochemical characterisation as non-histones proteins" Arch. Dermatol. Res. 1978; 262: 185-9.
- 47.- Ashgar S.S., et al: "Interaction of psoriasis scales non-histones proteins with the antibodies eluted from lymphocytes of psoriasis patients reactive with basal cell nuclei". Acta Dermatol-Venereol (Stockholm) 1984; 113(suppl): 50-54.
- 48.-Beulher E.H., Binder W.L., et al: "Immunofluorescence findings on stratum corneum antibodies, antigens and their reaction in-vitro and in-vivo as related to repair and psoriasis" In: Beuther (ed). Autoimmunity in psoriasis. Florida 1982; CRC Press, Boca Raton. pp 51-79.
- 49.- Swerlick R.A., Cunningham M.W., Hall N.K.: "Monoclonal antibodies cross-reactive with group-A Streptococci and normal and psoriatic human skin" J. Invest. Dermatol. 1986; 87: 367-71.

- 50.- Inversen O.J.; Rodhl E., Dalen A.B.: "Rabbit antibodies against the major internal protein of a retrovirus-like particle bind to epidermal cell in psoriatic skin" Arch. Virol. 1985; 86: 341-46.
- 51.- Cooper K.D.: "Psoriais, leukocytes and cytokines" Dermatol Clin. 1990; 10: 8(4): 737-745.
- 52.- Epstein W. : "Immunological factors in psoriasis". In: Faber E.M., Cox AJ(Eds) Psoriasis, Proceedings of the International Symposium, vol 33, Stanford University 1971 pp 297-301.
- 53.- Cormane R.H., et al: "The role of lymphoid cells and polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of psoriasis" J. Invest. Dermatol. 1976; 3: 247-57.
- 54.- Bos J.D., et al: "Immunocompetent cells in psoriasis, in situ immunophenotyping by monoclonal antibodies" Arch. Dermatol. Res. 1983; 275: 181-89.
- 55.- Valdimarsson H., et al: "Psoriasis: A disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T-lymphocytes" Immunology Today 1986; 7: 256-59.
- 56.- Bjerke J.R., "Subpopulations of mononuclear cells in lesions of psoriasis, lichen planus and discoid lupus erythematosus studies using mononuclear antibodies" Acta Dermatol-venereol. (Stockholm) 1982; 62: 477-82.
- 57.- Baker B.S.: "T-cell subpopulations in the blood and skin of patients with psoriasis" Br. J. Dermatol. 1984; 110: 37-44



- 58.- Kaudewitz P., et al: "Distribution of T-cell subset as defined by monoclonal antibodies in skin lesions of psoriasis vulgaris" Arch. Dermatol. Res. 1984;276:33-35.
- 59.- Bos J.D., et al: "psoriasis infiltrating cell immunophenotype: changes induced by PUVA or corticosteroid treatment in T-cell subset, Langerhans cells and interdigitating cell" Acta Dermatol-venereol (Stockholm) 1985; 65: 390-97.
- 60.- Tsankor N.K. : "Onset of psoriasis coincident with tetracyclins therapy" Austral. J. Dermatol. 1988; 29(2): 111-12.
- 61.- Eyre R.W. ,et al : "Response to injury of skin involved with psoriasis and its relation to disease activity : Koebner and reverse Koebner reactions " Br. J. Dermatol 1982; 106: 153-59.
- 62.- Rosemberg E.W.: " The Koebner and the microbial basis of psoriasis" J. Am. Acad. Dermatol. 1988; 18: 151-58.
- 63.- Heng M. Cy.;Heng M.K.; "Beta-adrenoceptor antagonist induced psoriasiforme eruption.Clinical and pathogenetic aspect" Int. J. Dermatol. 1988; 27(9): 619-27.
- 64.- Abel E.A.: "Drug in exacerbation of psoriasis" J. Am. Acad. Dermatol. 1986;15(5): 1007-22.
- 65.- Antonev A.A.:"Characteristic of the course of psoriasis in world war II. Disabled veterans with a history of craneocerebral trauma" Vestn.Dermatol.Venereol.1989;6: 35-39.

- 66.- Grosse W., et al: "Lymphocyte activation by streptococcal antigens in psoriasis" Br. J. Dermatol 1977; 97: 592-536.
- 67.- Whyte H.J.; Baughann R.D.: "Acute Guttate psoriasis and Streptococcal infection" Arch. Dermatol. 1964; 97: 529-36.
- 68.- Nyfors A., et al: "Psoriasis in children: A short review and a survey of 245 cases" Br. J. Dermatol 1975;92:437-442.
- 69.- Telfer N.R., Chalmers R.J., et al: "The role of streptococcal infection in the initiation of Guttate psoriasis" Arch. Dermatol. 1992; 128: 1: 39-42.
- 70.- Varey F.B., et al: "Possible involvement of group-A Streptococci in the pathogenesis of psoriasis arthritis" J. Rheumatol. 1982; 9: 719-722.
- 71.- Oumeisk O.Y.: "Some aspect of impetigo herpetiformis" Arch. Dermatol. 1982; 118: 103-105.
- 72.- Anderson R.C.: "Dialysis treatment of psoriasis" Arch. Dermatol 1981; 117: 67-68.
- 73.- Krueger G.G., Eyre R.W.: "Trigger factors in psoriasis" Dermatol Clin. 1984 ; 2: 373-381.
- 74.- Baker H., Ryan R.J.: " Generalized pustular psoriasis A clinical and epidemiological study of 104 cases " Br. J. Dermatol. 1968; 80: 771-774.
- 75.- Borel J.F., Feurer C., et al: "Biological effects of cyclosporine A a new anti-lymphocit agent" Agents and actions 1976; 6: 468-475.
- 76.- Christopher E.M. : "Systemic and local administration of cyclosporine in the treatment of psoriasis" J. Am. Ac. Dermatol 1990; 23: 1242-1247.

- 77.- Weetman A.P., McGregor A.M., Ludgate M., et al: "Cyclosporin improves Graves 'ophthalmopathy. Lancet 1984;1:515-516.
- 78.- Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Rook A.H., et al: "Treatment of intraocular inflammatory disease with cyclosporine A." Lancet 1983; 2: 235-238.
- 79.- Allison M.C., Pounder R.E.: "Cyclosporine for Cronh' disease" Lancet 1984; 1: 902-903.
- 80.- Stiller C.R., Dupre J., et al: "Effects of cyclosporine immunospression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset" Science 1984; 223: 1362-1367.
- 81.- Gupta S., Keshavarsian A., Hedgson HJF.: "Cyclosporine in ulcerative colitis" Lancet 1984; 2: 1277-1278.
- 82.- Beveridge T.: "Treatment of autoimmune conditions with cyclosporine A , in White D.G.(ed): Proceedings of an international conference on cyclosporine A. Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 1981, pp 561-564.
- 83.- Mertin J., et al: "Double-blind, controlled trial of immunosuppression in treatment of multiple sclerosis" Lancet 1980; 2: 249-251.
- 84.- Biren C.A., Barr R.J.: "Dermatologic applications of cyclosporine" Arch. Dermatol. 1986; 122: 1028-1032.
- 85.- Routhier G., Epstein D., Janossy G., et al: " Effects of cyclosporine A on suppressor and inducer T lymphocytes in primary biliary cirrhosis" Lancet 1980; 2: 1223-1226.
- 86.- Bendtzen K., Tvede N., Anderson V., et al: "Cyclosporine for polymyositis" Lancet 1984; 1: 792-793.

- 87.- Ho V.C., Lui H., McLean D.I.: "Cyclosporine in nonpsoriatic dermatoses" J. Am. Ac. Dermatol. 1990; 23: 1248-1259.
- 88.- Gupta A.K., et al: "Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis" Arch. Dermatol. 1990; 126: 339-350.
- 89.- Chouela E., Giavino G.: "Ciclosporina en dermatologia" Act. Terap. Dermatol. 1988 ;11: 93-98.
- 90.- Vine., Bower L.D. : "Cyclosporine: structure, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring" Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1987 ;25: 275-311.
- 91.- Koponen M., Grieder A., Loor F.: "The effects of cyclosporins on the cell cycle of T-lymphoid cell lines" Exp. Cell. Res. 1982; 140: 237-250.
- 92.- Fidelus R., Laughter A., et al: "The effect of cyclosporine on ornithine decarboxylase induction with mitogens, antigens and lymphokines" Transplantation 1984; 37: 383-387.
- 93.- Colombani P., Roob A., Hess A.: "Cyclosporin A binding to calmodulin: a possible site of action on T-lymphocytes" Science 1985; 228: 337-339.
- 94.- Kato N., Hailprin K., Taylor J., Ohkawara A.: "Cyclosporin A induced augmentation of the B-adrenergic adenylate cyclase response of pig epidermis" Arch. Dermatol. Res. 1988; 280: 89-92.
- 95.- Leapman S., Stong D., Filo D., et al: "Cyclosporin A prevents the appearance of cell surface activation

- 96.- Kanitakis J., Thivolet J.: "Cyclosporine. An immunosuppressant affecting epithelial cell proliferation" Arch. Dermatol. 1990; 126: 369-375.
- 97.- Fan T., Lewis G.: "Mechanism of cyclosporin A-induced inhibition of prostacyclin synthesis by macrophages" Prostaglandins 1985; 30: 735-740.
- 98.- Reed J., Prystowsky M., Nowell P.: "Regulation of gene expression in lecithin-stimulated or lymphokine-stimulated T-lymphocytes" Transplantation 1984; 10: 219-229.
- 99.- Handschumacher E., Harding M., Rice J., Drugge R.: "Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A" Science 1985; 228: 337-339.
- 100.- Lisuka H., Adachi K., et al: "Cyclic accumulation in psoriatic skin: differential responses to histamine AMP and epinephrine by the involved epidermis" J. Invest. Dermatol. 1978; 70: 250-253.
- 101.- Borel J.F.: "Mechanism of action and rationale for cyclosporin A in psoriasis" Br. J. Dermatol. 1990; 122(suppl36): 5-12.
- 102.- Burkle W.S.: "Cyclosporine pharmacokinetics and blood level monitoring" Drug Intell. Clin. Pharm. 1985; 19: 101-105.
- 103.- Ptachcinski R.J., Venkataramanan R., Burckart G.J.: "Clinical pharmacokinetics of cyclosporin" Clin. Pharmacokinet 1986; 11: 107-132.
- 104.- Ptachcinski R.J., Carpenter B.J., et al: "Effect of erythromycin on cyclosporine levels" N. Engl. J. Med. 1985; 313: 1416-1417.

- 105.- Thomson D.J., Menkis A.H., et al: "Norfloxacin-cyclosporine interaction" Transplantation 1988; 46: 312-313.
- 106.- Trenk D., Brett W., et al: "Time course of cyclosporin-itraconazol interaction" Lancet 1987; 11: 1335-1336.
- 107.- Deray G., Le Hoang P., Cacoub P., et al: "Oral contraceptive interactions with cyclosporin" Lancet 1987; 1: 158-159.
- 108.- Moller B.B., Ekelund B.: "Toxicity of cyclosporine during treatment with androgens" N. Engl. J. Med. 1985; 313: 1416
- 109.- Klintmalin G., et al: "High dose methylprednisolone increases plasma cyclosporin levels in renal trasplant recipient" Lancet 1984; 1: 731.
- 110.- Fradin M., Ellis C.N., et al: "Management of patients and side effects during cyclosporine therapy for cutaneous disorders" J. Am. Ac. Dermatol 1990; 23: 1265-1275.
- 111.- Freeman D.J., et al: "Evaluation of cyclosporine-phenytoin interaction with observations on cyclosporine metabolites" Br. J. Clin. Pharmacol. 1984; 18: 887-893.
- 112.- Carstensen H., Jacobsen N., et al: "Interaction between cyclosporine A and phenybarbitone" Br. J. Clin. Pharmacol. 1986; 21: 550-551.
- 113.- Lele P., et al: "Cyclosporine and tegretol-another drug interaction" Kidney Int. 1985; 27: 344.

- 114.- Modry D.L., Stinson E.B., et al: "Acute rejection and massive cyclosporine requirements in heart transplant recipients treated with rifampin" *Transplantation* 1985; 39: 313-314.
- 115.- Wallwork J., McGregor C.G.A., et al: "Cyclosporine and intravenous sulphadimidine and trimethoprim" *Lancet* 1983; 1: 366-367.
- 116.- Van Rijthoven A.W., Dijkmans B.A., et al: "Cyclosporine treatment for rheumatoid arthritis: a placebo controlled double blind multicentre study" *Ann. Rheum. Dis.* 1986; 45: 726-731.
- 117.- Deray G., et al: "Enhancement of cyclosporin nephrotoxicity by diuretic therapy" *Clin. Nephrol.* 1989; 32: 47.
- 118.- Termeer A., et al: "Severe nephrotoxicity caused by the combines use of gentamicin and cyclosporine in renal allograft recipients" *Transplantation* 1986;44:220-221.
- 119.- Morgenstern G.R., Powles R., Robinson B., et al: "Cyclosporine interaction with ketoconazole and melphalan" *Lancet* 1982; 11: 1342.
- 120.- Kennedy M.S., et al: "Acute renal toxicity with combined use of amphotericin B and cyclosporin after marrow transplantation" *Transplantation* 1983;35:211-215.
- 121.- Thompson J.F., Chalmers D.H.K., Hunnisett A.G.W., et al: "Nephrotoxicity of trimethoprim and cotrimoxazole in renal allograft recipients treated with cyclosporine" *Transplantation* 1983; 36: 204-226.

- 122.- Baveridge T., et al: "Cyclosporin A: pharmacokinetics after a single dose in man and serum levels after multiple dosing in recipients of allogenic bone marrow graft" Current Therapeutic Research 1981; 30: 5-17.
- 123.- Ellis C.N., Gorsulowsky D.C., et al: "Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study" JAMA 1986;256:3110-3116.
- 124.- Dieterle A., et al: "Nephrotoxicity and hypertension following cardiac transplantation: a preliminary report and analysis" Transplant Proc. 1988;20(suppl. 4): 349-355.
- 125.- Durrant S., Chipping P.M., et al: "Cyclosporin A, methylprednisolone, and convulsions" Lancet 1982; II: 829-830.
- 126.- Klintmalin G.B., Iwalsuki S., et al: "Cyclosporine A hepatotoxicity in 66 renal allograft recipients" Transplantation 1981; 32: 488-89.
- 127.- Vothsala A., Weimberger R.B., et al: "Lipid abnormalitis in renal transplant recipients treated with cyclosporine" Transplant Proc. 1989; 21: 3670-3673.
- 128.- Stoof T.J., et al: "Does fish oil protect renal function in cyclosporin-treated psoriasis patients?" J. Inter. Med. 1989; 226: 437-441.
- 129.- Teller D.J., et al: "Gout and hyperuricemia in patients on cyclosporin an diuretics" Lancet 1985; I:453.
- 130.- Wysocki G.P., Daley T.D.: "Hypertrichosis in patientes receiving cyclosporine therapy" Clin. Exp. Dermatol. 1987; 12: 191-196.



- 131.- Beveridge T., Krupp P., et al: "Lymphomas and lymphoproliferative lesions under cyclosporine therapy. (letter)" Lancet 1984; I: 788.
- 132.- Mockli G., Kabra P.M., Kurtz T.W.: "Laboratory monitoring of cyclosporine levels: guidelines for the dermatologist" J. Am. Acad. Dermatol 1990; 23: 1275-1279
- 133.- Muller W., Herrmann B.: "Cyclosporin for psoriasis" N. Engl. J. Med. 1979; 30: 555.
- 134.- Ellis C.N., Gorsulowsky D.C.: "Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study" JAMA 1986; 256: 3113 -3116.
- 135.-Wentzell J.M., Baughman R.D., et al: "Cyclosporine in the treatment of psoriasis" Arch. Dermatol. 1987; 123: 163-165.
- 136.- Fraden M.S., et al: "Efficacy of cyclosporin A in psoriasis: a summary of the United States' experience" Br. J. Dermatol. 1990; 122(suppl. 36): 21-25.
- 137.- Griffiths C.E.M., et al.: "Clearance of psoriasis with low dose cyclosporin" Br. Med. J. 1986; 293: 731-732.
- 138.- Reitamo S., Puska P., et al: "Cyclosporin in the treatment of palmo-plantar pustulosis" Br. J. Dermatol. 1989; 120: 857.
- 139.a.- Reitamo S., et al: "A multicenter study of cyclosporin in the plaque form of psoriasis: a interim report" Sandimmun ciclosporin in psoriasis. FADL publishers . Copenhagen. Sandoz. pp 71-79
- 139.b.- Fry L.: "Clinical studies in the U.K. (St. Mary's Hospital, London) Sandimmun ciclosporin in psoriasis. FADL publishers. Copenhagen. Sandoz. pp 86-88.

- 140.- Finzi A.F., Monzhanica N., et al : "Effectiveness of cyclosporine treatment in severe psoriasis: a clinical immunologic study" J. Am. Acad. Dermatol. 1989; 212: 91-97
- 141.- Timonen P., Friend D., et al: "Efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriasis: result of dose-finding studies" Br. J. Dermatol. 1990; 122(suppl. 36): 33-39.
- 142.- Joost T.V., et al: "Low-dose cyclosporin A in severe psoriasis. A double-blind study" Br. J. Dermatol. 1988;118:183-190.
- 143.- Sasaki T., Ikesawa Z., Nakajima H.: "Treatment of severe psoriasis with low dose cyclosporin A and the effect on the helper-suppressor T cell ratio in peripheral blood" J. Dermatol. (Tokyo) 1988; 15: 480-486.
- 144.- Page E.H., Wexler D.M., et al: " Cyclosporin A " J. Am. Acad. Dermatol. 1986; 14: 785-791.
- 145.- Griffiths C.E.M., et al : "Topical cyclosporin and psoriasis" Lancet 1987; 4: 806
- 146.- Gilhar A., et al: "Topical cyclosporine in psoriasis" J. Am. Acad. Dermatol. 1988; 18(2): 378-379.
- 147.- Powles A.V., et al: "Intralesional injection of cyclosporin in psoriasis" Lancet 1988; I: 537.
- 148.- Fredriksson T., Petterson V.: "Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid" Dermatologica 1978; 157: 238-244.
- 149.- Gupta A.K., et al : "Cyclosporine in the treatment of Psoriatic Arthritis" Arch. Dermatol. 1989; 125: 507-510.