

11212  
50

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

USO DE CICLOSPORINA A EN PACIENTES CON PSORIASIS SEVERA.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE DERMATOLOGIA

P R E S E N T A

MARIA MAGDALENA YAMADA GONZALEZ.

MEXICO D.F.

283770

2000



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 esta 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.

TITULO DE TESIS

“USO DE CICLOSPORINA A EN PACIENTES CON PSORIASIS SEVRA”

INVESTIGADOR RESPONSABLE

MARIA MAGDALENA YAMADA GONZALEZ.

ASESORES

DR. FERNANDO MONTES DE OCA MONROY  
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES C.M. “La Raza”

DRA. MAGDALENA LOPEZ IBARRA  
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA DEL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M. “La Raza”.

AUTORIZACION DE TESIS

DR. FERNANDO MONTES DE OCA MONRROY.

  
\_\_\_\_\_  
JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
DEL C.M. "La Raza".

DR. ARTURO RIVERA RAMO

  
\_\_\_\_\_  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION DEL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M. "La Raza".  
no del de especialidades

**DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA**

## **DEDICATORIA**

**COMO TESTIMONIO DE AGRADECIMIENTO PARA MIS PADRES QUE ME BRINDARON SU APOYO Y EJEMPLO; A MIS HERMANOS POR ESTE ANDAR JUNTOS.**

**AL DR. FENANDO MONTES DE OCA M. , DRA NORMA VIOLANTE M., DRA. NORMA MOTTA C., DR. ELOY GOMEZ A., DRA. MAGDALENA LOPEZ I., DR.ROBERTO RAMOS POR SU PACIENCIA Y ENSEÑANZAS.**

**A SILVIA ALICIA, MA. AUXILIO, LORENA, MARTI, RODOLFO Y ROBERTO POR SU AMISTAD. Y EN ESPECIAL A MI ESPOSO JOSE LUIS .,ITZEL Y JOSE LUIS POR PERMITIRME E IMPULSARME A CONTINUAR CON SU AMOR.**

**GRACIAS.**

**MA. MAGDALENA YAMADA GLEZ.**

## SUMMARY

### Use of Cyclosporine A in Patient with Severe Psoriasis.

Cyclosporine A is an immunosuppressive agent useful in the treatment of the Severe plaque type psoriasis. Other clinical trials have used higher doses (14mg/kg per day) in patients with this disease but with several side effects such as increase in blood pressure or nephrotoxicity.

The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of low doses of Cyclosporine A in patients with severe plaque type psoriasis. We studied 5 patients (4 males, 1 female) mean age of 43 years during 18 weeks. The severity of the disease was evaluated with the P.A.S.I. score. Those patients with PASI score higher than 18 p. and without any systemic or renal disorder received 2.5mg to 5 mg of cyclosporine (mean daily dose 3.5mg). Baseline plasma levels of cyclosporine A in each patient were obtained and compared with values during treatment. Also routine clinical laboratory studies were performed for each patient just before treatment, during the treatment period and 10 weeks later after the final day of treatment. Results: 4 of the 5 patients improved in more than 60% of the initial P.A.S.I. score. Adverse reactions to cyclosporine A were infrequent and did not require discontinuing therapy. Conclusions: Lower doses of Cyclosporine A were as useful in these patients with severe plaque psoriasis as higher doses were in other studies but with minimal side effects.

## RESUMEN

### Uso de Ciclosporina A en Pacientes con Psoriasis Severa.

La ciclosporina A es una opción en el tratamiento de la psoriasis en placa severa, a partir de la observación de la mejoría de las lesiones cutáneas al tratar un paciente con artritis psoriática.

Inicialmente se utilizaron 14 mg/kg/día presentando los pacientes efectos secundarios como hipertensión arterial y nefrotoxicidad.

Es necesario determinar una dosis terapéutica efectiva, segura y bien tolerada de CsA.

Se sabe que al suspender el medicamento el paciente presenta recaída de su enfermedad por lo que debe establecerse en que tiempo y la severidad de ésta después de haber administrado la CsA a diferentes dosis.

Durante 18 semanas 5 pacientes con psoriasis severa recibieron CsA iniciando con 2.5 mg/kg/día. Se evaluaron cada 6 semanas y de acuerdo a su evolución la dosis se incrementaría a 4 y 5 mg/kg/día como máximo.

El uso de dosis menores a 5 mg/kg/día de CsA es útil y libre de efectos secundarios en los pacientes.

2 semanas después de suspender el medicamento los pacientes comienzan a presentar lesiones su PASI después de 2 meses de observación fue menor al inicial.

## INTRODUCCION

La psoriasis es una enfermedad multifactorial de la piel que se caracteriza por inflamación e hiperplasia epidérmica.

Hay controversia sobre si la epidermis hiperproliferativa representa un defecto primario en la regulación del crecimiento de los queratinocitos o si la población aumentada de éstos se debe a influencias dérmicas. Discusión similar sobre si anomalías dérmicas tales como los infiltrados de células inflamatorias leucocíticas y capilares dilatados que podrían promover una hiperplasia epidérmica, en realidad representan una respuesta secundaria a factores inflamatorios liberados en la epidermis o no.

Ya han sido descritos los mecanismos comunes que quizá estén implicados en la psoriasis

(1,2). Las lesiones psoriáticas pueden surgir donde la afluencia epidérmica de células de –

Langerhans portadoras de antígenos y de linfocitos T de apoyo invalidan el mecanismo supresor epidérmico normal.

El mecanismo de acción postulado por la Ciclosporina A (CsA) es la abrogación de la síntesis de linfocinas por células T activadas y la economía relativa de la función supresora

(4). Fig anexos

Por las características clínicas del padecimiento su tratamiento ha sido difícil. Para casos con lesiones localizadas se utilizan queratolíticos y en ocasiones esteroides tópicos, en formas más severas luz ultravioleta con psoralenos sistémicos, metotrexate y retinoides, éstos con problemas de toxicidad. (4).

La CsA es un derivado fúngico aislado en 1972 que por su efecto inmunosupresor es utilizado en pacientes receptores de trasplantes de órganos.

En 1979 Muller y Hermann la utilizaron en pacientes con artritis psoriática observándose mejoría de las lesiones cutáneas (5).

Se han llevado a cabo una serie de estudios piloto (6,7) utilizando (CsA) en psoriasis severa, generalizada y resistente a la terapia sistémica y/o al PUVA (psoralenos más radiación ultravioleta).

Los resultados de los mencionados estudios se pueden resumir como sigue:

### GRADO DE RESPUESTA

En psoriasis en placa, más de 50% de reducción del PASI (Índice de área y severidad de la psoriasis) en el 97% de los pacientes y desaparición total en el 76%.

### TIEMPO PARA LA RESPUESTA

Con 5 mg/Kg/día mejoría relevante dentro de las primeras 2 a 3 semanas y un efecto total después de 2 a 8 semanas en la mayoría de los pacientes.

Con dosis inferiores (2 a 4 mg/kg/día) el inicio del efecto fuè más lento.

### RECAIDA

Después del retiro rápido de CsA todos los pacientes sufrieron recaída después de 1 a 12 semanas.

Aún no hay resultados disponibles sobre experiencias con regímenes de suspensión gradual.

En terapia continua con 5 mgK<sub>g</sub>/día se mantuvo la remisión.

Hasta el momento no existen resultados disponibles sobre la experiencia con terapia continua a dosis inferiores a 5 mg/Kg/día.

### SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

Se ha reportado hipertensión leve en el 13% de los pacientes. Un número variable de pacientes tuvo disfunción renal dosis dependiente.

El 10-12% tuvo efectos colaterales gastrointestinales generalmente leves.

Se ha presentado reducción leve de magnesio sérico sin relevancia clínica hasta la fecha.

PASI: Son las iniciales en inglés que significan Índice de Area y Severidad de la Psoriasis.

Como su nombre lo indica Fredriksson-Petersson diseñaron éste método para dar un valor numérico que reflejara superficie corporal afectada y el grado de severidad de las lesiones.

Cada segmento corporal se califica del 0 al 6 de acuerdo al porcentaje de superficie corporal afectada, en cada área el eritema, infiltración y descamación de las lesiones son calificadas en una escala del 0 al 4 de acuerdo a la severidad.

La suma de los valores se multiplica por las constantes 0.1 para cabeza, 0.3 para tronco, 0.2 para Ms. Superiores y 0.4 para Ms inferiores; que representan el porcentaje respectivo de cada segmento en la superficie corporal total. El PASI es el resultado de la suma de los cuatro valores obtenidos.

ESCALA	0	1	2	3	4	5	6
ERITEMA	N	LEVE	MOD.	SEVERO	MUY S.	--	--
INFILTRACION	N	L	M	S	MS	--	--
DESCAMACION	N	L	M	S	MS	--	--
AREA %	0	<10	10-30	30-50	50-70	70-90	90-100



EJEMPLO. Eritema + Infiltración + Descamación /Area /0.1 (cabeza).

PASI= CABEZA+TRONCO+EXS. SUPERIORES+EXS. INFERIORES. \*

Durante el tratamiento con CsA se requiere monitorizar la creatinina sérica, urea, potasio, bilirrubinas, TGO, TGP, fosfatasa alcalina Biometría hemática con diferencial de leucocitos, plaquetas, EGO y determinación de niveles séricos de ciclosporina.

## OBJETIVOS

- Determinar la eficacia, seguridad, tolerabilidad de distintas dosis de ciclosporina A para la inducción de remisión en pacientes con psoriasis en placa severa y crónica.
- Establecer el tiempo y severidad de la recaída después del retiro de los diferentes esquemas de ciclosporina A utilizada a diferentes dosis.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La psoriasis es una enfermedad con alta prevalencia en la población. Las variedades severas y recalcitrantes de la enfermedad que son resistentes a la terapia convencional, requieren nuevas modalidades de tratamiento.

La ciclosporina A ha recibido mayor atención en el tratamiento de psoriasis severa y artritis psoriática.

Inicialmente se utilizaron 14 mg/Kg/día presentándose efectos secundarios como hipertensión arterial y nefrotoxicidad. Posteriormente se han hecho diversos estudios que demuestran la utilidad de dosis bajas (2.5 a 7.5 mg/k/d) para lesiones de la piel con pocos efectos secundarios, la mejoría clínica es más lenta que la que se observó con dosis altas.

Los efectos secundarios se ha visto son dosis dependientes y reversibles al suspender el medicamento, lo mismo que la reactivación de la enfermedad.

Falta experiencia en nuestra población para determinar una dosis mínima efectiva y bien tolerada así como estudiar el comportamiento de la recaída al suspender el medicamento.

Existe diferencia en la eficacia, tolerabilidad y seguridad utilizando distintas dosis de CsA en la inducción de remisión en pacientes con psoriasis en placa severa y crónica?

Existe diferencia en el comportamiento de las recaídas después de utilizar diferentes dosis de CsA en psoriasis en placa severa y crónica?

EJEMPLO. Eritema + Infiltración + Descamación /Área /0.1 (cabeza).

PASI= CABEZA+TRONCO+EXS. SUPERIORES+EXS. INFERIORES. \*

Durante el tratamiento con CsA se requiere monitorizar la creatinina sérica, urea, potasio, bilirrubinas, TGO, TGP, fosfatasa alcalina Biometría hemática con diferencial de leucocitos, plaquetas, EGO y determinación de niveles séricos de ciclosporina.

## OBJETIVOS

- Determinar la eficacia, seguridad, tolerabilidad de distintas dosis de ciclosporina A para la inducción de remisión en pacientes con psoriasis en placa severa y crónica.
- Establecer el tiempo y severidad de la recaída después del retiro de los diferentes esquemas de ciclosporina A utilizada a diferentes dosis.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La psoriasis es una enfermedad con alta prevalencia en la población. Las variedades severas y recalcitrantes de la enfermedad que son resistentes a la terapia convencional, requieren nuevas modalidades de tratamiento.

La ciclosporina A ha recibido mayor atención en el tratamiento de psoriasis severa y artritis psoriática.

Inicialmente se utilizaron 14 mg/Kg/día presentándose efectos secundarios como hipertensión arterial y nefrotoxicidad. Posteriormente se han hecho diversos estudios que demuestran la utilidad de dosis bajas (2.5 a 7.5 mg/k/d) para lesiones de la piel con pocos efectos secundarios, la mejoría clínica es más lenta que la que se observó con dosis altas.

Los efectos secundarios se ha visto son dosis dependientes y reversibles al suspender el medicamento, lo mismo que la reactivación de la enfermedad.

Falta experiencia en nuestra población para determinar una dosis mínima efectiva y bien tolerada así como estudiar el comportamiento de la recaída al suspender el medicamento.

Existe diferencia en la eficacia, tolerabilidad y seguridad utilizando distintas dosis de CsA en la inducción de remisión en pacientes con psoriasis en placa severa y crónica?

Existe diferencia en el comportamiento de las recaídas después de utilizar diferentes dosis de CsA en psoriasis en placa severa y crónica?

EJEMPLO. Eritema + Infiltración + Descamación /Area /0.1 (cabeza).

PASI= CABEZA+TRONCO+EXS. SUPERIORES+EXS. INFERIORES. \*

Durante el tratamiento con CsA se requiere monitorizar la creatinina sérica, urea, potasio, bilirrubinas, TGO, TGP, fosfatasa alcalina Biometría hemática con diferencial de leucocitos, plaquetas, EGO y determinación de niveles séricos de ciclosporina.

## OBJETIVOS

- Determinar la eficacia, seguridad, tolerabilidad de distintas dosis de ciclosporina A para la inducción de remisión en pacientes con psoriasis en placa severa y crónica.
- Establecer el tiempo y severidad de la recaída después del retiro de los diferentes esquemas de ciclosporina A utilizada a diferentes dosis.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La psoriasis es una enfermedad con alta prevalencia en la población. Las variedades severas y recalcitrantes de la enfermedad que son resistentes a la terapia convencional, requieren nuevas modalidades de tratamiento.

La ciclosporina A ha recibido mayor atención en el tratamiento de psoriasis severa y artritis psoriática.

Inicialmente se utilizaron 14 mg/Kg/día presentándose efectos secundarios como hipertensión arterial y nefrotoxicidad. Posteriormente se han hecho diversos estudios que demuestran la utilidad de dosis bajas (2.5 a 7.5 mg/k/d) para lesiones de la piel con pocos efectos secundarios, la mejoría clínica es más lenta que la que se observó con dosis altas.

Los efectos secundarios se ha visto son dosis dependientes y reversibles al suspender el medicamento, lo mismo que la reactivación de la enfermedad.

Falta experiencia en nuestra población para determinar una dosis mínima efectiva y bien tolerada así como estudiar el comportamiento de la recaída al suspender el medicamento.

Existe diferencia en la eficacia, tolerabilidad y seguridad utilizando distintas dosis de CsA en la inducción de remisión en pacientes con psoriasis en placa severa y crónica?

Existe diferencia en el comportamiento de las recaídas después de utilizar diferentes dosis de CsA en psoriasis en placa severa y crónica?

## **HIPOTESIS**

**HIPOTESIS NULA:** No existe diferencia en la severidad y el lapso de tiempo de recaída después de utilizar diferentes dosis de CsA en la inducción de remisión de la enfermedad en pacientes con psoriasis en placa severa y crónica.

**HIPOTESIS ALTERNA:** Si existe diferencia en la severidad y tiempo de recaída después de utilizar diferentes dosis de CsA en la inducción de remisión de la enfermedad en pacientes con psoriasis severa y crónica.

## **AMBITO GEOGRAFICO**

Se llevará a cabo en el Departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Trata de estudio prospectivo, longitudinal, observacional, comparativo, abierto no controlado de determinación posología de inducción y remisión.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Consentimiento por parte del paciente escrito.
- Psoriasis severa, incapacitante, definida clínicamente (PASI mínimo de 18).
- Resistencia a la terapia tópica de rutina e indicación de terapia sistémica . Los pacientes con terapia sistémica previa (PUVA, metotrexate, retinoides) anteriores al ingreso podrán ser incluidos.
- Hipertensión (PA diastólica mayor de 95 mmHg después de 5 min. En posición sentada).
- Los pacientes con hipertensión controlada con fármacos (PA normal con tratamiento antihipertensivo ) podrán ser incluidos.

## **HIPOTESIS**

**HIPOTESIS NULA:** No existe diferencia en la severidad y el lapso de tiempo de recaída después de utilizar diferentes dosis de CsA en la inducción de remisión de la enfermedad en pacientes con psoriasis en placa severa y crónica.

**HIPOTESIS ALTERNA:** Si existe diferencia en la severidad y tiempo de recaída después de utilizar diferentes dosis de CsA en la inducción de remisión de la enfermedad en pacientes con psoriasis severa y crónica.

## **AMBITO GEOGRAFICO**

Se llevará a cabo en el Departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Trata de estudio prospectivo, longitudinal, observacional, comparativo, abierto no controlado de determinación posología de inducción y remisión.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Consentimiento por parte del paciente escrito.
- Psoriasis severa, incapacitante, definida clínicamente (PASI mínimo de 18).
- Resistencia a la terapia tópica de rutina e indicación de terapia sistémica. Los pacientes con terapia sistémica previa (PUVA, metotrexate, retinoides) anteriores al ingreso podrán ser incluidos.
- Hipertensión (PA diastólica mayor de 95 mmHg después de 5 min. En posición sentada).
- Los pacientes con hipertensión controlada con fármacos (PA normal con tratamiento antihipertensivo ) podrán ser incluidos.

## **HIPOTESIS**

**HIPOTESIS NULA:** No existe diferencia en la severidad y el lapso de tiempo de recaída después de utilizar diferentes dosis de CsA en la inducción de remisión de la enfermedad en pacientes con psoriasis en placa severa y crónica.

**HIPOTESIS ALTERNA:** Si existe diferencia en la severidad y tiempo de recaída después de utilizar diferentes dosis de CsA en la inducción de remisión de la enfermedad en pacientes con psoriasis severa y crónica.

## **AMBITO GEOGRAFICO**

Se llevará a cabo en el Departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Trata de estudio prospectivo, longitudinal, observacional, comparativo, abierto no controlado de determinación posología de inducción y remisión.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Consentimiento por parte del paciente escrito.
- Psoriasis severa, incapacitante, definida clínicamente (PASI mínimo de 18).
- Resistencia a la terapia tópica de rutina e indicación de terapia sistémica . Los pacientes con terapia sistémica previa (PUVA, metotrexate, retinoides) anteriores al ingreso podrán ser incluidos.
- Hipertensión (PA diastólica mayor de 95 mmHg después de 5 min. En posición sentada).
- Los pacientes con hipertensión controlada con fármacos (PA normal con tratamiento antihipertensivo ) podrán ser incluidos.

## **HIPOTESIS**

**HIPOTESIS NULA:** No existe diferencia en la severidad y el lapso de tiempo de recaída después de utilizar diferentes dosis de CsA en la inducción de remisión de la enfermedad en pacientes con psoriasis en placa severa y crónica.

**HIPOTESIS ALTERNA:** Si existe diferencia en la severidad y tiempo de recaída después de utilizar diferentes dosis de CsA en la inducción de remisión de la enfermedad en pacientes con psoriasis severa y crónica.

## **AMBITO GEOGRAFICO**

Se llevará a cabo en el Departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Trata de estudio prospectivo, longitudinal, observacional, comparativo, abierto no controlado de determinación posología de inducción y remisión.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Consentimiento por parte del paciente escrito.
- Psoriasis severa, incapacitante, definida clínicamente (PASI mínimo de 18).
- Resistencia a la terapia tópica de rutina e indicación de terapia sistémica. Los pacientes con terapia sistémica previa (PUVA, metotrexate, retinoides) anteriores al ingreso podrán ser incluidos.
- Hipertensión (PA diastólica mayor de 95 mmHg después de 5 min. En posición sentada).
- Los pacientes con hipertensión controlada con fármacos (PA normal con tratamiento antihipertensivo ) podrán ser incluidos.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- Tratamientos con retinoides o PUVA y con metotrexate durante las 4 semanas precedentes a la fecha de admisión.
- Tratamiento tópico específico , excepto sustancias inertes (ejem. Vaselina blanca)
- Preparados que contengan ácido salicílico a más del 10% , corticoide tópicos en caso de recrudescimientos dentro de la última semana precedente a la fecha de ingreso al estudio.
- Creatinina sérica por encima de 1.1 mg/dl.
- Bilirrubinas o enzimas hepáticas por encima del doble del límite superior de la extensión normal.
- Hiperpotasemia.
- Malignidad o historia de malignidad incluyendo cáncer de la piel.
- Infección bacteriana , viral o micótica aguda no controlada.
- *Embarazo o lactancia.*
- Mujeres en edad de procrear que no practiquen una contracepción aprobada médicamente o en las cuales no se pueda excluir la gestación de ninguna forma.
- Terapia concomitante con compuestos nefrotóxicos (aminoglucósidos) y medicamentos que se sabe pueden interactuar con la farmacocinética de la ciclosporina (Ketoconazol, macrólidos, fenitoina, fenobarbital, rifampicina, INH, carbamazepina, valproato de sodio).
- Terapia concomitante con agentes citostáticos, corticoesteroides orales, PUVA, UVB o retinoides.
- Deterioro relevante de la función cardiovascular y cerebral.
- Epilepsia.
- Abuso de drogas o alcohol
- Síndrome de mala absorción.

## UNIVERSO DE TRABAJO

Se seleccionarán 5 pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis que acudan a la clínica de psoriasis del HECM LA RAZA que llenen los criterios de inclusión.



## CRITERIOS DE EXCLUSION

- Tratamientos con retinoides o PUVA y con metotrexate durante las 4 semanas precedentes a la fecha de admisión.
- Tratamiento tópico específico , excepto sustancias inertes (ejem. Vaselina blanca)
- Preparados que contengan ácido salicílico a más del 10% , corticoide tópicos en caso de recrudescimientos dentro de la última semana precedente a la fecha de ingreso al estudio.
- Creatinina sérica por encima de 1.1 mg/dl.
- Bilirrubinas o enzimas hepáticas por encima del doble del límite superior de la extensión normal.
- Hiperpotasemia.
- Malignidad o historia de malignidad incluyendo cáncer de la piel.
- Infección bacteriana , viral o micótica aguda no controlada.
- Embarazo o lactancia.
- Mujeres en edad de procrear que no practiquen una contracepción aprobada médicamente o en las cuales no se pueda excluir la gestación de ninguna forma.
- Terapia concomitante con compuestos nefrotóxicos (aminoglucósidos) y medicamentos que se sabe pueden interactuar con la farmacocinética de la ciclosporina (Ketoconazol, macrólidos, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, INH, carbamazepina, valproato de sodio).
- Terapia concomitante con agentes citostáticos, corticoesteroides orales, PUVA, UVB o retinoides.
- Deterioro relevante de la función cardiovascular y cerebral.
- Epilepsia.
- Abuso de drogas o alcohol
- Síndrome de mala absorción.

## UNIVERSO DE TRABAJO

Se seleccionarán 5 pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis que acudan a la clínica de psoriasis del HECM LA RAZA que llenen los criterios de inclusión.

## **ESPECIFICACION DE VARIABLES**

**VARIABLE INDEPENDIENTE:** Administración de diferentes dosis 2.5; 4 y 5 mgs/k/día de CsA.

**VARIABLE DEPENDIENTE :** Eficacia clínica (disminución del PASI respecto al control) efectos colaterales asociados (tolerabilidad y seguridad).

## **RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES**

En la realización del proyecto participarán el investigador responsable y los asesores del mismo, personal de enfermería

Se contará con el apoyo del laboratorio clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

## **FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO**

Se Llevará a cabo con los recursos del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

Contaremos con el apoyo del Laboratorios Novartis S.A. de C.V. quien proporcionará las cápsulas de ciclosporina A.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

**PRUEBA E:** Estadística no paramétrica.

Probabilidad exacta de Fisher para muestras pequeñas.

## **ESPECIFICACION DE VARIABLES**

**VARIABLE INDEPENDIENTE:** Administración de diferentes dosis 2.5; 4 y 5 mgs/k/día de CsA.

**VARIABLE DEPENDIENTE :** Eficacia clínica (disminución del PASI respecto al control) efectos colaterales asociados (tolerabilidad y seguridad).

## **RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES**

En la realización del proyecto participarán el investigador responsable y los asesores del mismo, personal de enfermería

Se contará con el apoyo del laboratorio clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

## **FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO**

Se Llevará a cabo con los recursos del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

Contaremos con el apoyo del Laboratorios Novartis S.A. de C.V. quien proporcionará las cápsulas de ciclosporina A.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

**PRUEBA E:** Estadística no paramétrica.

Probabilidad exacta de Fisher para muestras pequeñas.

## MATERIALES Y METODOS

Se utilizarán cápsulas de gelatina suave con 25 y 100 mgs de ciclosporina A. Se formó un grupo de 5 pacientes con edades entre 22 a 60 años con una edad promedio de 43 años.

El PASI mínimo de ingreso al estudio fué de 18, encontrándose un PASI mínimo de – 20.3 y un máximo de 72 con un PASI promedio de 44.6.

### PARTE I (INDUCCION DE REMISION)

La puntuación PASI será valorada en el tiempo 0 . Siendo el PASI mínimo inicial de 18. Todos los pacientes recibirán 2.5 mg/K/día de CsA en dos tomas separadas (mañana y noche )con los alimentos .

#### POSOLOGIA SEMANAS 6 a 12.

Se revalorará la puntuación PASI en la semana 6, si la reducción es mayor de 33% (respecto a la inicial) la posología será mantenida en 2.5 mg/K/día.

Si la reducción del PASI es menor de 33% (respecto al PASI inicial) la posología será aumentada a 4 mgs/K/día.

#### POSOLOGIA SEMANA 12 a 18.

Se revalorará la puntuación PASI en la semana 12. Los pacientes que reciben 2.5mgs/K/D con reducción igual o mayor del 66 % (respecto al inicio) continuará con 2.5 mgs/K/d. Si la reducción es menor del 66% la posología será aumentada a 4 mgs/K/d.

Los pacientes que reciben 4 mgs/K/d con reducción mayor o igual a 66% del PASI (respecto al punto inicial) continuarán con 4 mgs/K/d.

Si la reducción del PASI es menor de 66% la posología será aumentada a 5 mgs/K/d.

“La definición de éxito es el logro de una reducción mayor o igual al 66% en el PASI para la semana 16”.

“La definición de recaída es la recurrencia de la enfermedad en un paciente que anteriormente había logrado una reducción mayor o igual a 66% del PASI inicial o que lleve la puntuación PASI a más de 50% del punto inicial (tiempo 0).

## REDUCCION DE POSOLOGIA EN CASO DE EVENTO ADVERSO

La posología de ciclosporina A será reducida en un 25% en caso de:

- Aumento de Creatinina sérica en más del 50% por encima del punto inicial, o superior a 130umol/ml. En caso de un aumento del 100% por encima del punto inicial se suspenderá.
- Aumento de bilirrubina total o enzimas hepáticas séricas superior a 100% por encima del punto inicial, o más de 3 veces el límite superior de la extensión normal del laboratorio.
- Si la anomalía no se ha corregido para la siguiente visita la posología se reducirá en un 25% adicional.
- Si nuevamente no se logra el efecto deseado se retirará el medicamento y entrará en fase de observación post-tratamiento del estudio.
- Desarrollo de hipertensión confirmada (PA diastólica mayor de 95 mmHg en dos visitas consecutivas, después de 5 minutos de descanso en posición sentada). Se iniciará terapia antihipertensiva de acuerdo con la práctica local. No se ajustará la posología de ciclosporina. Si la presión arterial no se ha controlado dentro del primer mes, se reducirá la ciclosporina en un 50% o si persiste la hipertensión, se retirará el fármaco.
- Si hay un incremento confirmado de PA diastólica mayor de 110 mmHg se retirará la ciclosporina

## RAZONES PARA RETIRO DE CICLOSPORINA

- Un aumento de creatinina sérica superior a 100% del punto inicial, o respuesta no satisfactoria a una reducción posológica.
- Aumento de potasio, bilirrubina total o enzimas hepáticas séricas que no respondan a una reducción posológica.
- Hipertensión que no responda a una reducción posológica o PA diastólica confirmada mayor de 110 mmHg.
- Infección bacteriana, vírica, micótica significativa.
- Embarazo.
- Evento adverso u otro (ejem. Cirugía) relevante.
- Por voluntad del paciente.

## DURACION TOTAL DEL TRATAMIENTO

La duración total del tratamiento está limitada a 18 semanas.

## CRONOGRAMA

- Historia clínica.
- Examen físico
- Presión arterial, peso corporal.
- Exámenes de laboratorio.
- PASI uñas y articulaciones.
- Control iconográfico.
- Eventos adversos.
- Medicación concomitante.
- Posología de ciclosporina en base a la existencia de efecto secundario.

## RESULTADOS

Se eligieron 5 pacientes: 4 hombres y 1 mujer con edades entre 22 y 60 años de edad. Uno de ellos con Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial sistémica, ambos padecimientos controlados antes y durante el estudio.

Todos habían recibido terapia previa específica para su padecimiento sin buenos resultados, sus PASI iban de 20.3 el menor y 72 el mayor. \*

En 3 de ellos se obtuvo el éxito con dosis de 2.5 mhs/k/d en uno su PASI disminuyó incluso a 0. \*

Dos pacientes requirieron incremento de dosis. El primero a 4 mgs/k/d en la semana 12 observándose mayor rapidez en la mejoría de sus lesiones que al recibir 2.5 mgs. , su PASI disminuyó a 3.6. \*

El segundo paciente que requirió incremento de dosis presentaba eritrodermia secundaria y la dosis de CsA se incrementó a la semana 6 y 12 recibiendo 5 mgs/k/d con reducción de sus lesiones a 22.6 de PASI. \*

Los niveles séricos de ciclosporina sérica se midieron por radioinmunoanálisis y todos los pacientes estuvieron dentro de rangos terapéuticos. \*

Ningún paciente presentó alteraciones en los exámenes de laboratorio que fueran atribuibles al uso de ciclosporina.

Dos pacientes refirieron cefalea. Las cifras de presión arterial también se mantuvieron dentro de límites normales.

Un paciente cursó con rinofaringitis que se manejó conservadoramente con evolución favorable.

Todos los pacientes presentaron una lenta mejoría de su afección ungueal, el prurito prácticamente desapareció así como la incapacidad para realizar sus actividades cotidianas.

Posterior a la suspensión del tratamiento los pacientes comenzaron a manifestar prurito y aparición de algunas lesiones de psoriasis a partir de la segunda semana, las cuales progresaron posteriormente.

Ninguno de los pacientes en los 2 meses de observación post-tratamiento alcanzó un PASI igual al del inicio del estudio.

## DISCUSION

Los resultados del estudio demuestran la efectividad de la ciclosporina en el tratamiento de la psoriasis severa y que el empleo de dosis bajas (menores de 5 mgs/k/d) puede inducir remisión del cuadro con pocos efectos colaterales como ya ha sido consignado en estudios previos (6,7), uno de los tres pacientes que recibieron 2.5 mgs padecía hipertensión arterial y diabetes Mellitus las cuales se mantuvieron controladas durante el estudio.

Consideramos que la ausencia de efectos colaterales está en relación a las dosis bajas que se utilizaron con niveles séricos del medicamento que se encontraron dentro de rango terapéutico lo cual se reflejó en la mejoría clínica.

Un aspecto importante es que la disminución de inflamación y del prurito mejora en forma importante el estado de ánimo del paciente.

En los pacientes que ameritaron dosis mayores se observó que al incrementarlas la mejoría se aceleraba.

La utilidad de la ciclosporina en eritrodermia secundaria a psoriasis no ha sido bien establecida sin embargo uno de nuestros pacientes mejoró notablemente lo que no se había logrado con otras variedades de tratamiento.

La recaída al discontinuar el medicamento se observa en promedio a la segunda semana inicialmente se presenta el prurito y posteriormente la aparición de las lesiones características, aunque el PASI fuè menor al inicial.



## CONCLUSIONES

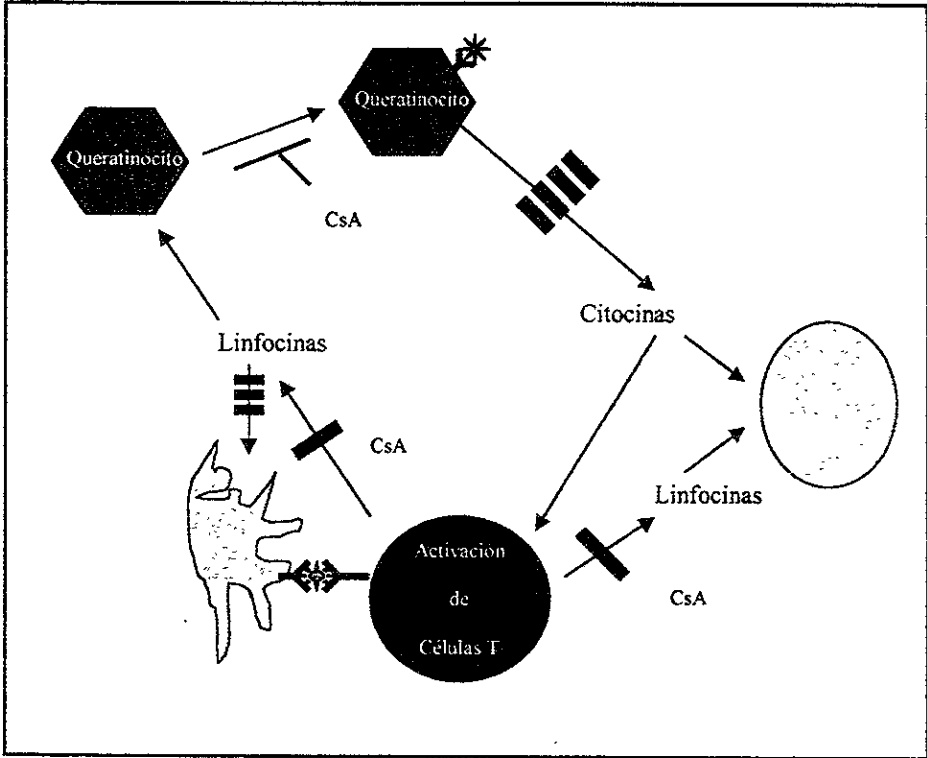
- 1.- Consideramos que la Ciclosporina A es una alternativa útil en casos de psoriasis severa y rebelde a otros tratamientos.
- 2.- Con dosis bajas de CsA de 2.5 mgs/Kg/día se obtuvieron mejores resultados minimizando sus efectos colaterales.
- 3.- Falta experiencia en el empleo del medicamento a largo plazo con dosis bajas de CsA para evitar la recaída de los pacientes .

## BIBLIOGRAFIA

1. - A consensus report: Cyclosporin A therapy for psoriasis.  
Br. J. Dermatol. 1990, 122; supl. 36: 1-3.
2. - Charles N.E., Marks S.F., Cyclosporine for Plaque Type Psoriasis  
Results a Multidose, Double-Blind Trial.  
New Engl. J. Med. 1991; 324 (5): 227-84.
3. - Duncan J.: Enhanced percutaneous absorption of a novel topical Cyclosporin A  
A formulaci3n and assessment of its immunosupresive activity.  
Br.J. of Dermatol. 1990; 123: 631-40.
4. - Friend D., SANDIMMUN (ciclosporin) in Psoriasis. Investigators Brochure. 1989;  
Pharmaceutical divisi3n research and Developent. Sandoz LTD.
5. - Fry, L., Griffiths,: Long-term cyclosporin in the management of psoriasis. Trasplant  
Proc. 1988; XX (3) supl. 4. 23-25.
- 6.- Heule, Bousema, : Three Long-Term. Regimens with Cyclosporin for Psoriasis  
Vulgaris ., Act. Derm. Venereol. (Scockh) 1989; supl. 146: 171-75.
- 7.- Kortanje M.J. , Van de Staak W.J.: Long-Term treatment of psoriasis with cyclosporin  
A-side effects, minimal effective dose and cyclosporine blood levels. Clin. Exp .;  
Dermatol. 1991; 16: 8-10.
- 8.- Lowe N.J.: Systemic treatment of severe psoriasis. The role of cyclosporine.  
New Engl. J. Med. 1991; 324 (5) : 333-34.
- 9.- Powles A.V.: Carmichel D.: Renal function after long-term low dose cyclosporine for  
psoriasis. Brt. J. Dermatol. 1990; 122: 665-69.
- 10.- Melnardi M.M.A., M.S. de Rie: Oral cyclosporin A in the treatment of psoriasis an  
overview of studies performed in the Netherlands. Brit. J. Dermatol. 1990; 122, supl.  
36: 27-31.
- 11.-Voorhees. J.J.. Clinical Experience with cyclosporin in Psoriasis conclusions and  
Perspectives. Clin. Experienc

\* ANEXOS

*Modelo de Inmunosupresión en el tratamiento de la Psoriasis*

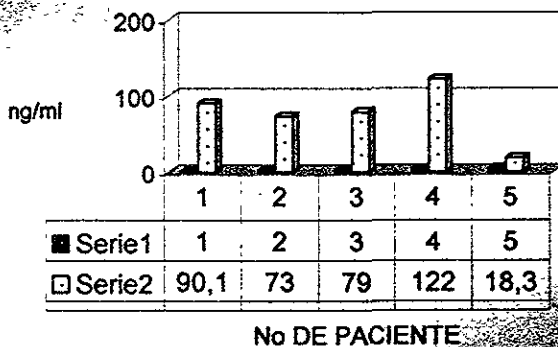


CsA EN PACIENTES CON PSORIASIS

TABLA DE DOSIS DE CICLOSPORINA A ADMINISTRADA  
 A LOS PACIENTES

PACIENTE	INICIO	SEM. 6	SEM. 12	SEM. 18
I	2.5	2.5	2.5	2.5
II	2.5	4	5	5
III	2.5	2.5	2.5	2.5
IV	2.5	2.5	2.5	2.5
V	2.5	2.5	4	4

NIVELES SERICOS DE CICLOSPORINA

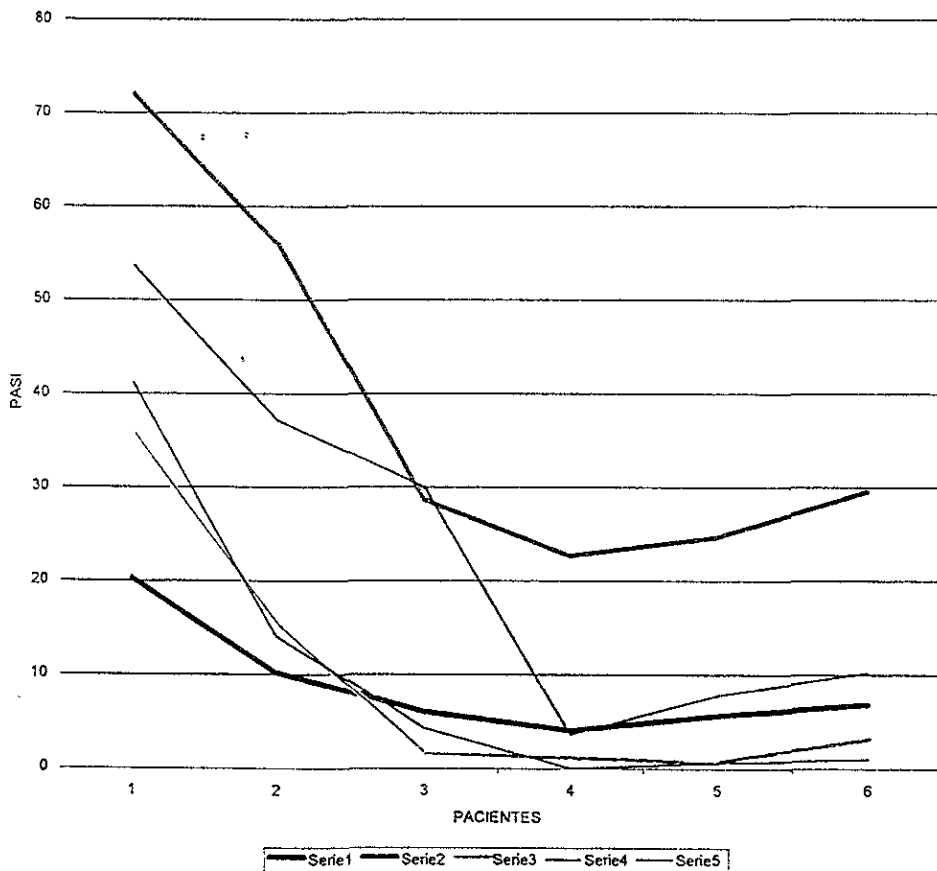


CsA EN PSORIASIS SEVERA

EVOLUCION

PACIENTE	SEMANA 0	SEMANA 6	SEMANA 12	SEMANA 18	SEMANA 22	SEMANA 26	DOSIS MGS.
		50	20-3				
				50			

EVOLUCION DEL PASI DE PACIENTES



## FORMA PARA EVALUACION DE LOS PACIENTES

<i>Uso de CsA en pacientes con Psoriasis SEVERA</i> Codigo: OL-LAT-2010	SEMANA 2	PACIENTE INICIALES FECHA DE EXAMEN	
--	-------------	--	--

### INDICE DE AREA Y SEVERIDAD DE PSORIASIS (PASI)

#### SISTEMA DE CALIFICACION

CALIFICACION	0	1	2	3	4	5	6
ERITEMA							
INFILTRACION	NO	LEVE	MODERADO	SEVERO	MUY SEVERO	---	---
DESCAMACION							
AREA %	0	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90<100

CABEZA

	CALIFICACION				
ERITEMA					
INFILTRACION					
DESCAMACION					
SUMA					
x AREA					
=					
x 0,1 =					

TRONCO

	CALIFICACION				
ERITEMA					
INFILTRACION					
DESCAMACION					
SUMA					
x AREA					
=					
x 0,3 =					

EXTREMIDAD SUPERIOR

	CALIFICACION				
ERITEMA					
INFILTRACION					
DESCAMACION					
SUMA					
x AREA					
=					
x 0,2 =					

EXTREMIDAD INFERIOR

	CALIFICACION				
ERITEMA					
INFILTRACION					
DESCAMACION					
SUMA					
x AREA					
=					
x 0,4 =					

PASI =	(C)		+	(T)		+	(ES)		(EI)		
--------	-----	--	---	-----	--	---	------	--	------	--	--

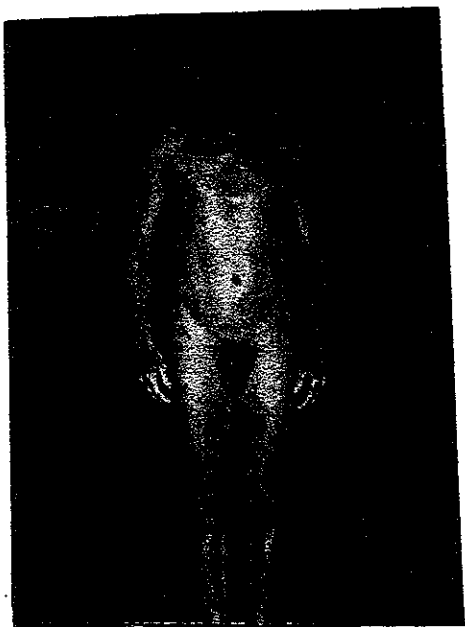




CsA EN PSORIASIS SEVERA

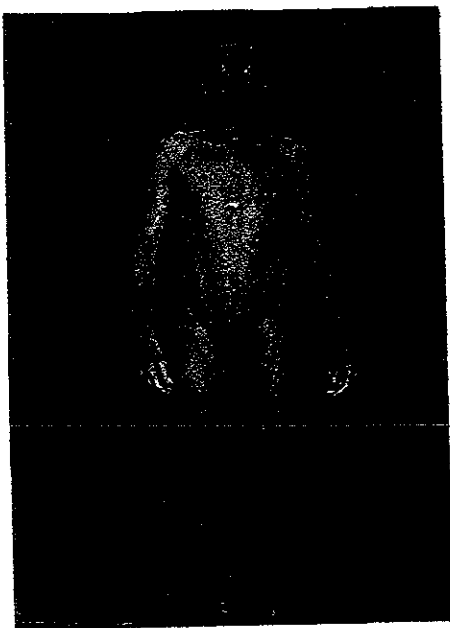
---

PACIENTE II MASCULINO 22 años.



PASI INICIAL 72

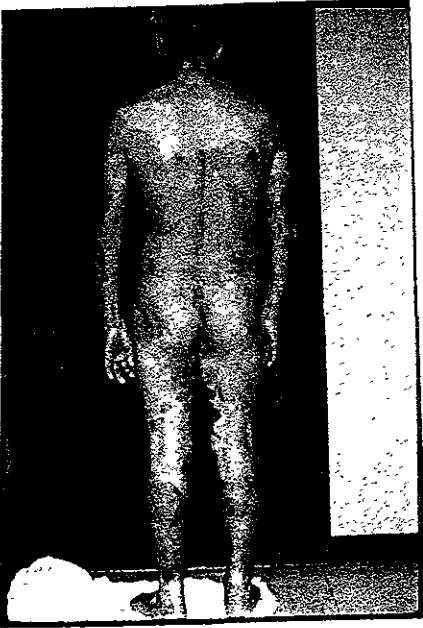
PASI SEM. 18 22.6



CsA EN PSORIASIS SEVERA

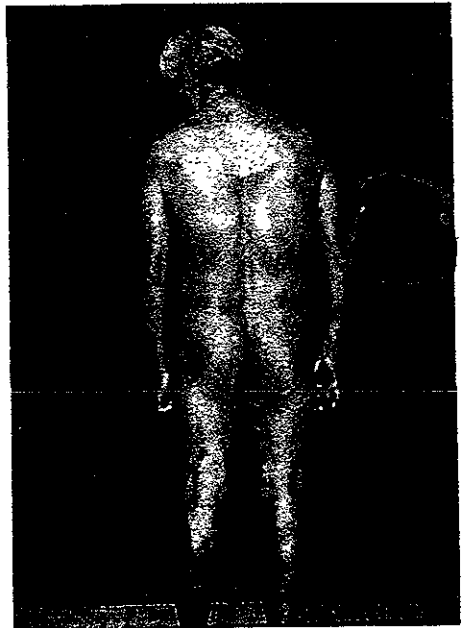
---

PACIENTE III MASCULINO 60 años.



PASI INICIAL 35.8

PASI SEM. 18 0.8



CsA EN PSORIASIS SEVERA

---

ASPECTO DE LAS MANOS ANTES Y DESPUES DE TRATAMIENTO PACIENTE III



CsA EN PSORIASIS SEVERA

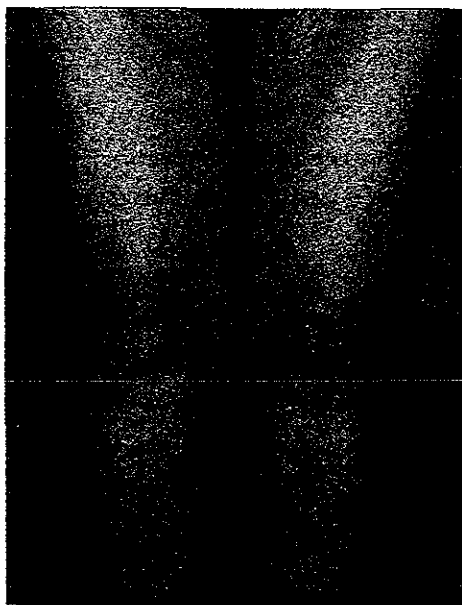
---

PACIENTE IV FEMENINO 51 años.



PASI INICIAL 41.2

PASI SEM. 18 0



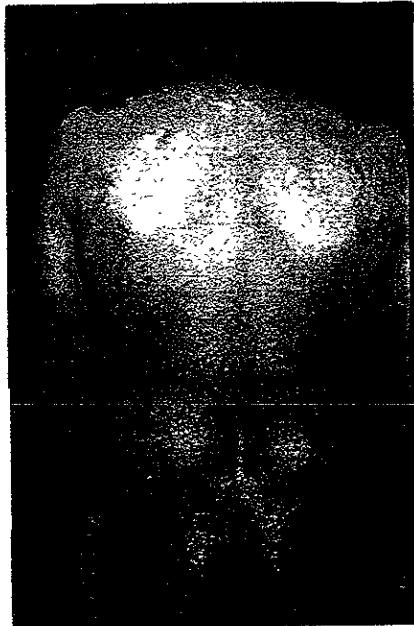
CsA EN PSORIASIS SEVERA

---

PACIENTE V MASCULINO 30 años.



PASI INICIAL 53.7



PASI SEM. 18 3.6