

Uso de Ciclosporina en Psoriasis: Revisión de la literatura.

María Catalina Martínez D¹, María del Pilar Valdés A², Fernando Valenzuela A².

¹Residente Dermatología, Universidad de Chile; ²Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Resumen

La ciclosporina (Cs) es un agente sistémico efectivo en psoriasis, que actúa inhibiendo la activación de linfocitos T. Se caracteriza por presentar un rápido inicio de acción, siendo una buena herramienta terapéutica en crisis psoriáticas, como terapia puente a otras terapias de acción más lenta o en pacientes que no han respondido a otros tratamientos. Pulsos cortos de Cs permiten realizar un buen tratamiento con mínima toxicidad en pacientes sin otras comorbilidades. Se han logrado buenos resultados en psoriasis en placa, pustular, eritrodermica y ungueal. Su uso en psoriasis fue aprobado en 1997 por la FDA.

Palabras Claves: ciclosporina, psoriasis, terapia.

Summary

Cyclosporine (Cs) is an effective systemic agent for psoriasis, which acts by inhibiting the activation of T lymphocytes. It is characterized by a rapid onset of action, being a good therapeutic tool in psoriatic crisis, as a bridge to other slower acting therapies or in patients who have not responded to other treatments. Short pulses of Cs allow a good treatment with minimal toxicity in patients without other comorbidities. They have achieved good results in plaque, pustular, erythrodermic and nail psoriasis. Its use in psoriasis was approved in 1997 by the FDA.

Key words: cyclosporine, psoriasis, therapy.

Introducción

La ciclosporina (Cs) es un agente sistémico efectivo y de rápido inicio de acción en el tratamiento de la psoriasis. Fue descubierto en 1970 y se usó originalmente como inmunosupresor en pacientes transplantados. Recién en 1979 se evidenció su efectividad en el tratamiento de la psoriasis¹. Útil en el tratamiento de crisis psoriáticas, como puente a otras terapias por su rápido inicio de acción y en pacientes que no han respondido a otros tratamientos. Su uso en psoriasis fue aprobado en 1997 por la FDA².

Mecanismo de acción

La Cs es un undecapéptido derivado del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams. Pertenece al grupo de inhibidores sistémicos de la calcineurina. Induce inmunosupresión inhibiendo la primera fase de la activación de linfocitos T.

En piel psoriática, tras la unión de una célula presentadora

de antígenos (APC) a un linfocito T, aumentan los niveles de calcio intracitoplasmático, lo que lleva a una activación de la calcineurina. La calcineurina activada defosforila el factor nuclear de linfocitos T activados, lo que permite su traslocación al núcleo, estimulando la transcripción de genes proinflamatorios como IL-2, IL-4, IFN gamma, factor de crecimiento transformante beta y permite una estimulación del receptor de IL-2.

Cs llega al citoplasma de linfocitos T por difusión libre, se une a la proteína citoplasmática ciclofilina, formando el complejo Cs-ciclofilina. Este complejo bloquea a calcineurina, impidiendo la defosforilación del factor nuclear y por tanto la transcripción de genes proinflamatorios involucrados en la activación de linfocitos T^{3,4}.

Cs es capaz de disminuir los niveles de moléculas de adhesión celular tipo 1 de queratinocitos y células endoteliales, impidiendo el reclutamiento de células inflamatorias en la piel. También posee un efecto sobre células dendríticas y disminuye la transcripción de genes involucrados en la vía

Correspondencia: María Catalina Martínez D.

Correo electrónico: catalina.mdeck@gmail.com

Th17, disminuyendo los niveles de TNF alfa, óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), así como IL-23p19, IL-17 e IL-22. Otro mecanismo de acción posible incluye una disminución del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor involucrado en la patogénesis de la psoriasis⁵.

Eficacia

Numerosos ensayos clínicos han demostrado efectividad en el tratamiento con Cs en psoriasis en placas. Cs en dosis de 2,5-5 mg/kg/día por 12 a 16 semanas logra una mejoría importante en el 80% a 90% de los pacientes^{6,7}. En dosis de 3 mg/kg/día logra un PASI 75 en el 50% a 70% de los pacientes y un PASI 90 en el 30% a 50% de ellos⁸. Pulsos cortos de Cs permiten realizar un buen tratamiento con mínima toxicidad en pacientes sin otras comorbilidades. Se han logrado buenos resultados también en el tratamiento de psoriasis pustular, eritrodérmica y ungueal⁹⁻¹¹.

Uso y dosificación

Para iniciar el tratamiento con Cs en un paciente, deben tomarse en consideración tanto las características del paciente como las de su enfermedad. También debe tenerse en consideración la apreciación del propio paciente sobre la severidad de su enfermedad. El paciente debe ser responsable y debe estar dispuesto a realizarse los controles necesarios durante el transcurso del tratamiento.

A pesar que se recomienda dosificar según el peso ideal del paciente, se ha visto que pacientes obesos con frecuencia requieren una dosis en base a su peso real. La Cs en microemulsión se considera que posee un perfil farmacocinético superior a la preparación regular ya que presenta una mejor absorción que no depende de la concentración de ácidos biliares intestinales¹². La preparación en microemulsión fue aprobada en 1997 por la FDA para el uso en psoriasis y artritis reumatoide.

Cs debe administrarse a la misma hora todos los días y antes de las comidas, ya que aumenta su absorción. La solución de Cs puede mezclarse con leche o jugo de naranja, pero no con jugo de pomelo, ya que aumenta las concentraciones de Cs al inhibir el metabolismo de Cs por el citocromo P450¹³.

La dosis inicial es 2.5 a 3 mg/kg/día dividido en 2 tomas diarias. Se recomienda mantener esta dosis por 4 semanas y luego aumentar en 0.5 mg/kg/día cada dos semanas hasta que se logre un control de la enfermedad. A pesar que la FDA recomienda una dosis máxima de 4mg/kg/día, en

psoriasis suelen utilizarse hasta 5mg/kg/día. Otra posibilidad en pacientes con psoriasis más severa es comenzar con altas dosis (5mg/kg/día) y luego ir disminuyendo en forma escalonada hasta que se haya logrado controlar la enfermedad¹³.

Presentaciones

Cs es comercializada por el laboratorio Novartis bajo la marca comercial Sandimmun®, la fórmula original, y Neoral® para la formulación en microemulsión. Sandimmun® se presenta en cápsulas blandas de 100 mg, solución oral (100mg/mL, frasco de 50 mL) e inyectable (uso sólo para infusión e.v. 50 mg/mL, ampollas de 5 mL). Neoral® por su parte se presenta en cápsulas blandas de 10, 25 y 100 mg y solución oral (100 mg/mL, frasco de 50 mL).

Los bioequivalentes en Chile son: Equoral (Laboratorio Chile): cápsulas blandas de 25, 50 y 100 mg y solución oral (100mg/mL, frasco de 50 mL) y Sigmasporin microral (Laboratorio Libra Chile): cápsulas blandas de 25, 50 y 100 mg y solución oral (100 mg/mL, frasco de 50 mL)¹⁴.

Toxicidad

Los efectos adversos más severos son la nefrotoxicidad e hipertensión arterial (HTA). Ambos ocurren por vasoconstricción arteriolar renal causada por Cs. A pesar de que estos efectos pueden ser reversibles, las terapias a largo plazo a menudo llevan a cicatrización permanente con pérdida de la función renal¹⁵.

Es por esta razón que para el uso seguro de Cs, se requiere de una cuidadosa selección de pacientes y posterior monitorización.

Aquellos pacientes con antecedentes de fototerapia con PUVA tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel no melanoma, principalmente carcinoma espinocelular. El riesgo de un paciente con antecedentes de PUVA y cualquier uso de Cs es similar a aquel que ha recibido sobre 200 sesiones de PUVA^{16,17}.

Pacientes psoriáticos en tratamiento con Cs presentan aumento de los triglicéridos (> 750 mg/dL) en 15% de los casos e hipercolesterolemia (> 300 mg/dL) en 5% de ellos. Ambos efectos son revertibles al discontinuar el tratamiento^{18,19}.

Deben investigarse antecedentes de tuberculosis latente, mediante PPD y medición de niveles plasmáticos de interferón gamma en respuesta a antígenos tuberculosos espe-

cíficos (QuantiFERON o ELISPOT). Estos últimos son especialmente útiles como examen complementario en pacientes con antecedentes de inmunización con BCG previa^{20, 21}.

Nefrotoxicidad

Los pacientes deben ser monitorizados con creatinina sérica en forma mensual y tasa de filtración glomerular (VFG) de forma anual. Se recomienda una disminución de la dosis en un 25% a 50% si existe un aumento mantenido en la creatininemia sobre el 25% de la basal en dos oportunidades separadas por 2 semanas. Tras la disminución de la dosis debe monitorizarse la creatininemia en forma semanal por 1 mes. Si los niveles de creatinina sérica se mantienen sobre un 10% del nivel basal, debe disminuirse la dosis un 25%-50% adicional. Si tras esto, los niveles se mantienen sobre un 10% del basal, debe suspenderse el tratamiento. Muchos clínicos disminuyen la dosis de Cs en 1mg/kg/día en vez que en base a un % de la dosis inicial¹². (Tabla 1).

El período de tratamiento con Cs es proporcional a la probabilidad de desarrollar nefrotoxicidad. Tratamientos intermitentes de 12 semanas reducen el riesgo de nefrotoxicidad significativamente en relación a tratamientos continuos. En general, un 19%-24% de los pacientes con tratamientos intermitentes desarrollan nefrotoxicidad, la cual es reversible en gran medida al discontinuarla^{6,7}. Aquellos pacientes en tratamiento por más de 2 años presentan un riesgo aumentado de desarrollar daño renal irreversible^{22,23}.

Hipertensión arterial

Es otro efecto adverso que a menudo se resuelve al dar pulsos cortos de Cs. Ocurre más frecuentemente en pacientes adultos mayores. Aquellos pacientes que desarrollan HTA (medida en dos oportunidades distintas, PS > 140 mmHg y/o PD > 90 mmHg) y sin antecedentes de HTA previa, deben reducir la dosis de Cs en un 25% a 50%. Si los niveles de presión arterial no se normalizan tras disminuir la dosis en varias ocasiones, se recomienda suspender el tratamiento¹². (Tabla 2).

Otra aproximación, recomendada por Griffiths et al., es continuar con Cs siempre que la HTA sea debidamente tratada y monitorizada²⁴. El tratamiento de elección recomendado son los bloqueadores de canales de calcio, por su efecto vasodilatador sobre musculatura lisa, de preferencia amlodipino, ya que no altera los niveles séricos de Cs. Nifedipino debe evitarse por el riesgo aumentado de hiperplasia gingival. Otras opciones son los beta bloqueadores. Deben evitarse

los diuréticos tiazídicos, ya que aumenta el riesgo de nefrotoxicidad al combinarlos con Cs. Tampoco se recomienda el uso de diuréticos ahorradores de K⁺ e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ya que actúan sinérgicamente con Cs causando hiperkalemia. Debe realizarse una monitorización regular y correcta de la presión arterial, ya que frecuentemente el aumento de la presión arterial precede el aumento en la creatininemia.

Otros efectos adversos

El efecto adverso cutáneo más frecuente es la hipertrichosis, el cual ocurre en aproximadamente el 6% de los pacientes tratados. Otros efectos adversos incluyen cefalea en un 15%, parestesia en un 7% y dolor musculoesquelético en un 5% de los casos²⁵. Se han reportado raros casos de pseudotumor cerebral en pacientes jóvenes en tratamiento concomitante con tetraciclinas por acné. Otros efectos adversos incluyen temblor, astenia y fatiga. En pacientes con antecedentes de convulsiones puede bajar el umbral convulsivo.

La hiperplasia gingival que se ve en forma frecuente en trasplantados en tratamiento con Cs, es poco frecuente en psoriasis. En relación a síntomas respiratorios se ha reportado tos, rinitis y disnea en aproximadamente un 5% de los casos. Efectos adversos gastrointestinales incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, los cuales ceden a los pocos días²⁶.

Deben monitorizarse en forma regular los niveles de magnesio y ácido úrico, ya que el tratamiento con Cs puede provocar hipermagnesemia e hiperuricemia y exacerbación de episodios de gota.

Uso en embarazo y lactancia

La mayoría de la información disponible acerca del uso de Cs en el embarazo, se ha obtenido a partir de estudios en mujeres embarazadas tratadas con Cs en la prevención de rechazo de órganos trasplantados. Es categoría C en el embarazo según la FDA; debe usarse sólo si su potencial beneficio justifica el riesgo potencial al feto. A pesar de que aparentemente no tendría efectos mutagénicos ni teratogénicos, en estudios en animales se encontró un aumento en la mortalidad pre y postnatal, disminución del peso fetal y riesgo de parto prematuro en aquellos fetos expuestos a Cs in útero, aunque no existen estudios en humanos. No se recomienda durante la lactancia²⁷.

Uso pediátrico

Existe poca información acerca del uso de Cs en el tratamiento de psoriasis en niños. Una revisión reciente de su uso en niños con otras condiciones reumatológicas y dermatológicas sugiere que el perfil de efectos adversos en ellos es similar a aquel en adultos²⁸.

Uso en pacientes con infección por virus hepatitis C y VIH

El uso de Cs se encuentra contraindicado en pacientes con infecciones crónicas, como hepatitis crónica por VHC, por su naturaleza inmunosupresora. La inmunosupresión tiene relación directa con los niveles de ARN de VHC y por tanto con la severidad del daño hepático. En pacientes psoriáticos con infección por VHC se prefiere el tratamiento tópico, UVB de banda angosta y PUVA como terapia de primera línea y anti TNF alfa de segunda línea. Estudios recientes demuestran que Cs no exacerba la infección por VHC y se ha observado que Cs suprime la replicación in vitro de VHC. Esto avalaría su uso como terapia de tercera línea. Cs se encuentra contraindicada en pacientes VIH^{12, 29}.

Interacciones (Ver tablas 3 y 4)

Cs es metabolizada por el citocromo P450 3A4. Pueden aumentar los niveles de Cs: macrólidos, antifúngicos y bloqueadores de canales de calcio, entre otros. Pueden disminuir los niveles de Cs: anticonvulsivantes, rifampicina y griseofulvina, entre otros. Aquellos alimentos que contengan jugo de pomelo aumentan los niveles de Cs al inhibir las enzimas del citocromo P450 en la pared intestinal, mientras que la hierba de San Juan los disminuye. En la tabla 3 se describen las múltiples interacciones existentes¹³. En pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática severa, disminuye la metabolización de Cs, aumentando su concentración plasmática. A pesar que el consumo excesivo de alcohol puede aumentar los niveles de Cs, un consumo moderado tiene pocos efectos sobre ellos. Cs también es capaz de inhibir el citocromo P450 3A4, aumentando los niveles de bloqueadores de canales de calcio, drogas usadas en disfunción eréctil y estatinas. Se ha descrito rhabdomiolisis severa con el uso concomitante de Cs y estatinas³⁰. Ciertas drogas potencian el efecto nefrotóxico de la Cs como aminoglicósidos, antineoplásicos como melfalán y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), por lo tanto su uso debe ser restringido, así como medicamentos que eleven los niveles de potasio sérico (diuréticos ahorrado-

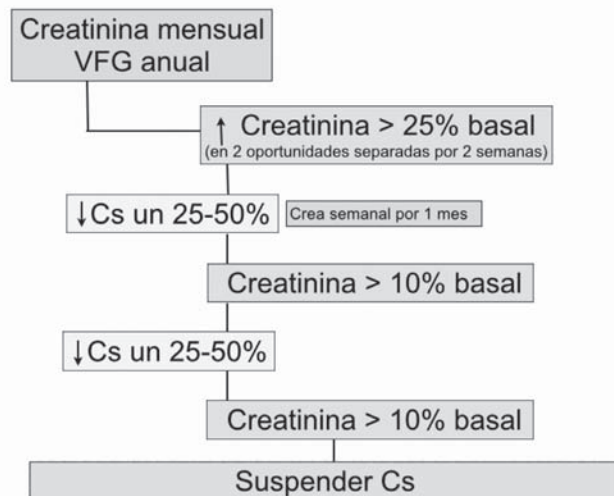


Tabla 1. Monitorización de la función renal en el uso de Cs.

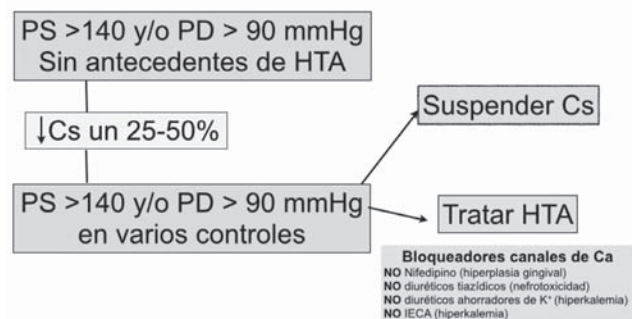


Tabla 2. Monitorización presión arterial en el uso de Cs.

res de potasio como espironolactona, IECA, drospironona y suplementos de potasio). Dada la gran cantidad de interacciones medicamentosas, deben obtenerse todos los antecedentes medicamentosos y educar acerca de la toma de nuevos medicamentos en el transcurso del tratamiento con Cs.

Uso concomitante de Cs y otros tratamientos en psoriasis

El objetivo de usar terapias combinadas, es reducir la dosis de Cs para el control de la enfermedad y así disminuir los efectos adversos más importantes (HTA y nefrototoxicidad), los cuales son dosis dependiente. Es eficaz en concomitancia con tratamientos tópicos, como corticoides tópicos, antralina y calcipotriol. Las combinaciones son seguras, Cs mejora el efecto de las terapias tópicas y éstas a su vez disminuyen la dosis de Cs necesarias para el control de la enfermedad.

Drogas que afectan los niveles de Cs	
Drogas que aumentan los niveles de Cs	Antiarrítmicos
	Bloqueadores canales de calcio (diltiazem, verapamilo)
	Diuréticos (tiazídicos, furosemida)
	Antifúngicos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol)
	Macrólidos
	Quinolonas
	Otros ATB (cefalosporinas, doxiciclina)
	Drogas antiVIH (ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, entre otros)
	Antimaláricos
	Jugo de pomelo
	Antihistamínicos H2 (cimetidina)
	IRSS (fluoxetina, sertralina)
	Glucocorticoides (dexametasona, metilprednisolona)
	Antineoplásicos (doxorubicina, etopósido, imatinib)
	Otras drogas: alopurinol, bromocriptina, danazol, metoclopramida, anticonceptivos orales.
Drogas que disminuyen los niveles de Cs	Betalactámicos
	Rifampicina
	Griseofulvina
	Efavirenz
	Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico)
	Bexaroteno
	Hierba de San Juan
	Otras drogas: octeótrido, ticlopidina, bosentan

Tabla 3. Drogas que afectan los niveles de Cs (Adaptado de ³)

La combinación de Cs y fototerapia es controversial. Si bien se ha usado Cs en conjunto con UVB de banda ancha, el uso concomitante de PUVA aumenta el riesgo de carcinogénesis, aumentando el riesgo de desarrollar CEC³¹.

Se ha combinado con otros agentes sistémicos para mejorar la eficacia y seguridad. Se utiliza como puente hacia otras terapias como metotrexato, acitretin o agentes biológicos. Estos agentes pueden usarse concomitantemente con Cs sin aumentar el riesgo de nefrotoxicidad o HTA. Debe monitorizarse el perfil lipídico en el uso concomitante con acitretin, ya que ambas drogas causan hipertrigliceridemia.

En relación a los agentes biológicos, ambas terapias son inmunosupresoras, por lo que el periodo de traslape debe ser lo más corto posible, para evitar infecciones oportunistas. Cs es el agente sistémico más efectivo en minimizar el efecto rebote al suspender la terapia biológica³².

Inicio del tratamiento y monitorización

Previo al inicio del tratamiento se recomienda realizar:

1. Historia clínica y examen físico completo en búsqueda

Niveles de drogas que pueden aumentar con el uso de Cs
Bloqueadores de canales de calcio (diltiazem, verapamilo)
Drogas para disfunción eréctil (sildenafil, tadalafil, vardenafil)
Estatinas (atorvastatina, lovastatina, simvastatina)
Benzodiazepinas (midazolam, triazolam)
Otros: digoxina, colchicina, prednisolona, bosentan, caspofungina, diclofenaco

Tabla 4. Niveles de drogas que pueden aumentar con el uso de Cs (Adaptado de ³)

activa de infecciones (TBC, VHB o VHC), malignidad e historia familiar de enfermedad renal.

2. Toma de presión arterial (PA).

3. Medición de creatinina sérica en dos oportunidades. Algunos autores incluso sugieren 3 mediciones, para luego obtener un promedio de ellas como creatinina basal¹³.

4. Medición de nitrógeno ureico (BUN), examen de orina, recuento leucocitos, magnesio, potasio, ácido úrico, perfil lipídico y perfil hepático.

5. Evaluación de factores que aumenten el riesgo de nefrotoxicidad: obesidad, edad, uso concomitante de drogas nefrotóxicas y diabetes mellitus.

6. Anticoncepción adecuada.

Una adecuada monitorización es importante para la prevención de eventos adversos. Tras el inicio de Cs se debe monitorizar PA, creatinina sérica y BUN cada dos semanas y recuento de leucocitos, ácido úrico, magnesio, potasio, perfil lipídico y perfil hepático en forma mensual. Tras 3 meses de medición de PA, creatinemia y BUN cada dos semanas, puede realizarse de forma mensual. A pesar de las recomendaciones, hay algunos autores que realizan un control mensual de estos parámetros tras 6 a 8 semanas sin incidentes. La medición de niveles de Cs plasmáticos es generalmente innecesaria en pacientes tratados por psoriasis. Sin embargo aquellos con dosis > 3 mg/kg/día por largo tiempo y en concomitancia con otros fármacos que pudiesen alterar su metabolismo o antecedentes de insuficiencia hepática, pueden requerir monitorización de niveles plasmáticos de Cs. Se recomienda el uso en pulsos cortos de 12 a 16 semanas. (6,7) Esto se evidenció con el estudio PISCES (Psoriasis intermittent short course of efficacy of Sandimmune Neoral®), en el cual se usaron pulsos cortos de máximo 12 semanas de 2.5-5mg/kg/día por 4 veces. Se logró un control de psoriasis hasta por dos años. Con un solo pulso de Cs se logró una remisión de síntomas por al menos 4 meses en el 45% de los pacientes⁶.

Contraindicaciones

Contraindicaciones absolutas de uso de Cs son: hipertensión arterial severa o no controlada, infección activa severa, inmunosupresión, uso de vacunas a virus vivos atenuados e incapacidad por parte del paciente de mantener controles necesarios. Se recomienda especial precaución en pacientes con tratamiento concomitante con fototerapia (PUVA y UVB), otros inmunosupresores, embarazo (categoría C según la FDA), lactancia, antecedente de malignidad actual o previa (a excepción de carcinoma basocelular), alteración en la función renal¹³.

Otros usos dermatológicos: dermatitis atópica, pioderma gangrenoso, eccema dishidrótico recalcitrante, urticaria crónica, enfermedad de Behcet, pitiriasis rubra pilaris, pénfigo vulgar, dermatomiositis, epidermolisis bulosa adquirida, fotodermatosis, liquen plano, liquen plano pilaris, prurigo nodular, alopecia areata severa, enfermedad de Hailey-Hailey, foliculitis pustular eosinofílica, hidrosadenitis supurativa³³.

Conclusiones

A pesar que se han desarrollado nuevas modalidades terapéuticas en el último tiempo, Cs se mantiene como una buena alternativa en el tratamiento de psoriasis. Particularmente en crisis psoriáticas, psoriasis que no responden a otros tratamientos o como terapia puente hacia otros tratamientos. El uso seguro y efectivo de Cs requiere una buena elección de los pacientes y una cuidadosa monitorización posterior. Puede llevar a una considerable mejoría en la calidad de vida de los pacientes, por lo tanto se debe recordar esta herramienta terapéutica, teniendo siempre en cuenta que las indicaciones deben ser evaluadas caso a caso.

Referencias bibliográficas

1. Müller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979;301:555.
2. Food and Drug Administration (FDA). Cyclosporin FDA package insert. Available from: URL: [http://www.accessdata.fda.gov/NDA # 050715](http://www.accessdata.fda.gov/NDA%20050715).
3. Gottlieb AB, Grossman RM, Khandke L, Carter DM, Sehgal PB, Fu SM, et al. Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis in vivo: combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. *J Invest Dermatol* 1992;98:302-9.
4. Prens EP, van Joost T, Hegmans JP, Hooft-Benne K't, Ysselmuiden OE, Benner R. Effects of cyclosporine on cytokines and cytokine receptors in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:947-53.
5. Haider AS, Lowes MA, Suarez-Farinas M, Zaba LC, Cardinale I, Khatcherian A, et al. Identification of cellular pathways of "type 1," Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol* 2008;180:1913-20.
6. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, Vanaclocha F, Leon-Dorantes G, Atakan N et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1- year multicenter, randomized study; the PISCES study group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91.
7. Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:643-51.
8. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007;299:111-38.
9. Meinardi MM, Westerhof W, Bos JD. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) responding to cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1987;116:269-70.
10. Studio Italiano Multicentrico nella Psoriasi (SIMPSO). Management of erythrodermic psoriasis with low-dose cyclosporin. *Dermatology* 1993;187(Suppl):30-7.
11. Syuto T, Abe M, Ishibuchi H, Ishikawa O. Successful treatment of psoriatic nails with low-dose cyclosporine administration. *Eur J Dermatol* 2007;17:248-9.
12. Rosmarin D, Lebwohl M, Elewski B, Gottlieb A. Review: Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:838-53.
13. Menter A, Korman N, Elmets C, Feldman S, Gelfand J, Gordon K et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61:451-85.
14. Listado de Productos Bioequivalentes, actualizado al 30 de Abril 2015. Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia. Instituto de Salud Pública de Chile.
15. Zachariae H, Kragballe K, Hansen HE, Marcussen N, Olsen S. Renal biopsy findings in long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136:531-5.
16. Taler SJ, Textor SC, Canzanella VJ, Schwartz L. Cyclosporin- induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf* 1999;20:437-49.
17. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort cross- over study. *Lancet* 2001;358:1042-5.

18. Grossman RM, Delaney RJ, Brinton EA, Carter DM, Gottlieb AB. Hypertriglyceridemia in patients with psoriasis treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:648-51.
19. Stiller MJ, Pak GH, Kenny C, Jondreau L, Davis I, Wachsman S, et al. Elevation of fasting serum lipids in patients treated with low-dose cyclosporine for severe plaque-type psoriasis: an assessment of clinical significance when viewed as a risk factor for cardiovascular disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:434-8.
20. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:209-17.
21. Arias Guillén M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 (10): 521-30.
22. Powles AV, Hardman CM, Porter WM, Cook T, Hulme B, Fry L. Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:443-9.
23. Lowe NJ, Wieder JM, Rosenbach A, Johnson K, Kunkel R, Bainbridge C, et al. Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:710-9.
24. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150(Suppl):11-23.
25. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:464-75.
26. Berth-Jones J. The use of cyclosporin in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005;16:258-77.
27. Bar Oz B, Hackman R, Einarsen T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051-5.
28. Dadlani C, Orlow SJ. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:316-40.
29. Oton E, Barcena R, Castillo M, Barreales M, Blesa C, Moreno- Planas JM et al. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens on viral load and liver histology. *Transplant Proc* 2006;38:2499-501.
30. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35:1096-107.
31. van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:356-61.
32. Menter A, Hamilton TK, Toth DP, Leung HM, Wetherill G, Hennessey B, et al. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, phase IIIb study. *Int J Dermatol* 2007;46:637-48.
33. Amor K, Ryan C, MBCh, MenterA. The use of cyclosporine in dermatology: Part I *J Am Acad Dermatol* 2010;63:925-46.



DESMANCHA
EN UN
2 X 3

2 TECNOLOGIAS INNOVADORAS

3 MECANISMOS DE ACCION EN MELANOGENESIS



RetinSphere[®] TECHNOLOGY
Whitening Booster SYSTEM