

TRABAJOS ORIGINALES

Uso de Ciclosporina A (C y A) en pacientes con Psoriasis severa

Dr. Zuho Burstein Alva ⁽¹⁾

RESUMEN

El autor hace una revisión de los factores etiopatogénicos de la psoriasis, enfocándola como un complejo desorden inmunológico y fundamenta la utilización de la Ciclosporina A como recurso terapéutico inmunomodulador en esta afección.

Se expone la experiencia peruana con 15 pacientes portadores de psoriasis severa, sometidos a terapia con Ciclosporina A, bajo riguroso control clínico y de laboratorio por 18 semanas, utilizando inicialmente 2.5 mg/Kg/día y reajustando la dosis a 4 y 5 mg/Kg/día de acuerdo a la evolución. El control final fue a las 26 semanas, 8 semanas después de interrumpida la terapia. Doce pacientes terminaron el esquema establecido por el protocolo, en 1 se suspendió por severa reacción de intolerancia desde las primeras dosis 1 abandonó a la 12a. semana por malestar general y pobre respuesta y 1 interrumpió a la 2a semana por una espectacular respuesta favorable.

El PASI promedio inicial (semana 0) fue de 41.6; al terminar el tratamiento (semana 18) el PASI había sufrido una disminución del 77.8 % (de 41.6 a 9.25). Los efectos secundarios fueron: 2 con elevación de la presión arterial; 1 con infección agregada bacteriana y otro con infección micótica, que fueron controlados terapéuticamente; 1 con hipertrofia gingival e hipertrichosis; 1 con caída de cabello, malestar general y prurito; con alguna frecuencia dolores musculares temporales. No se evidenció nefrotoxicidad, alteraciones hematológicas, hepáticas o bioquímicas imputables a la droga.

Se concluye en nuestra experiencia que la Ciclosporina A es una alternativa terapéutica de elección y segura para el control inicial de las formas severas de psoriasis. Una adecuada monitorización de la dosis, con controles clínicos y de laboratorio, buscando la adecuada respuesta para el mantenimiento de la remisión es obligada y la asociación o alternancia con otras terapias debe ser investigada.

Palabras clave: Psoriasis-Ciclosporina (C y A).

SUMMARY

The author reviews the etiopathogenic factors of psoriasis as a complex immunological disorder and determines the use of Cyclosporine A as an immunomodulator therapeutic recourse in this condition.

Peruvian experience has been exposed in 15 patients with severe psoriasis, who underwent a Cyclosporine A therapy within an accurate clinical and laboratory

control for 18 weeks. Initially, they received 2.5 mg/kg/day according to evolution. The final control was taken 28 weeks later, 8 weeks after the end of the therapy. Twelve patients finished the established scheme of protocol, 1 discontinued due to severe intolerance from the early doses, 1 gave up at week 12 due to general disturbance and a poor response, and 1 interrupted at week 2 due to a surprising positive response.

The initial average PASI (week 0) was 41.6%. At the end of the treatment (week 18), the PASI showed a decrease of 77.8% (from 41.6 to 9.25). Side effects were as follows: 2 patients showed high arterial pressure, 1 bacterial aggregate infection and another one mycotic infection, who were therapeutically controlled: 1 experienced gingival hypertrophy and hypertrichosis; 1 losing hair, general disturbance, pruritus. With some frequency, transitory muscle pains were observed. Nephrotoxicity, hematological, hepatic or biochemical disorders were not produced by the drug.

The conclusion in our experience is that Cyclosporine A is an alternative and safe therapy of election for the initial control of severe forms of psoriasis. An accurate monitoring of the dose, with clinical and laboratory controls to maintain the remission should be mandatory, and the association or alternancy to other therapies should be investigated.

Key words: Psoriasis-Cyclosporina (C y A).

INTRODUCCION

La psoriasis es una afección dermatológica inflamatoria proliferativa, crónica, recidivante, prevalente en la población humana de todo el mundo, sin preferencia racial, ni sexo, siendo más frecuente en la juventud y edad media, aunque puede presentarse desde los primeros años de la vida, en cuyo caso la afección es de peor pronóstico. Es relativamente frecuente en la población general, habiéndose demostrado que entre el 1 al 2% de los grupos étnicos caucásicos tienen lesiones cutáneas de psoriasis. En regiones tropicales y subtropicales es probablemente menos frecuente.

La afección es debida a un complejo desorden inmunológico, con un componente genético hereditario en la mayoría de sus formas clínicas y detonada aparentemente e sus manifestaciones sintomatológicas por factores microbianos, entre los cuales se señala al **Streptococo B hemolítico**, traumas locales, ciertas drogas, virosis o condiciones estresantes.

Sus expresiones clínicas se presentan predominantemente en la piel y uñas, pudiendo comprometer mucosas y articulaciones. Se manifiesta habitualmente bajo la forma de placas cutáneas circunscritas, eritemato-escamosas, preferentemente en el cuero cabelludo, codos, rodillas, región sacrocoxígea y piernas. Estas placas de la "*psoriasis vulgar*" pueden ser pequeñas (**Psoriasis guttata**) (**Fig. 1 y 2**) y de involución espontánea, o dar lugar a *grandes placas extensivas* de evolución tórpida, muy mortificantes, que pueden evolucionar a formas generalizadas *eritrodémicas* comprometiendo el estado general. Tanto la localización ungueal (**psoriasis ungueal**) como la articular (**psoriasis artropática**) pueden dar lugar a severas alteraciones de los órganos comprometidos. No infrecuentemente la afección se expresa en regiones intertriginosas con participación de la semimucosa

genital; cuando esta condición es predominante, hablamos de **psoriasis invertida**. Cuando el componente inflamatorio es muy importante se presentan clínicamente las psoriasis pustulosas, que pueden ser localizadas, dando la **psoriasis palmo plantar de Barber (Fig.3 y 4)** o la *acrodermatitis continua* de Hallopeu, o pueden ser generalizadas como la *forma benigna de Milliam y Hatchoure*, o la forma maligna de *psoriasis pustulosa generalizada de Zumbush (Lámina 1)* y la *circinada de Bloch-Lapiere*.



Fig. 1 y 2. Psoriasis guttata.
Brote agudo de psoriasis



Fig. 3 y 4.
Psoriasis pustulosa plantar

Estructuralmente las lesiones psoriasicas se caracterizan por una hiperplasia epitelial con una considerable aceleración del proceso de maduración de las células epiteliales que no llegan a queratinizarse, produciendo una gran cantidad de escamas, constituidas por células epiteliales paraqueratósicas. Una severa reacción

inflamatoria en el dermis papilar es expresiva de las importantes alteraciones inmunológicas que se están protagonizando con participación activa del queratinocito epitelial.

El incremento de la proliferación epitelial, la disminución de la diferenciación epidérmica y la presencia de inflamación son las alteraciones características de la psoriasis; sin embargo, un regulador molecular de esta condición inflamatoria hiperplásica no ha sido todavía identificado, es presumible que un factor local circunscrito esté presente ya que las lesiones ocurren habitualmente en círculos o en forma oval.

Muchas anomalías bioquímicas han sido encontradas en las lesiones psoriasicas, pero su rol en la patogénesis permanece oscuro; fosfolípidos, quinasas y eicosanoides han sido incriminados como mediadores moleculares en la psoriasis, El ácido araquidónico, emparentado con los eicosanoides, que forman una familia de mediadores de la inflamación y mutagénesis, está relacionado con los fosfolípidos, fosfolipasa A2 y con la proteinoquinasa C; el rol de todos ellos en la psoriasis está en estudio.

En el campo inmunológico, recientes avances indican que existe una estrecha relación entre el sistema nervioso, el neuroendocrino y el sistema inmune, lo cual es crucial en un gran número de enfermos con psoriasis. El término "fenómeno de Koebner", usualmente usado para referir que una injuria externa a la piel produce una lesión psoriásica, puede aplicarse igualmente a factores endógenos, tales como lisinas bacterianas, ciertas drogas, virosis y el estrés.

La piel es el órgano sensorial más extenso del organismo y lo es, también desde el punto de vista inmunológico.

El estrés estimula profundos cambios en la bioquímica corporal, cambios metabólicos relacionados con los neuropéptidos, que podrían iniciar la cascada inflamatoria que da lugar a la manifestación de la placa psoriásica. Los neuropéptidos son oligopéptidos que se encuentran en el cerebro y en el sistema nervioso periférico. Es conocido que hay neurotransmisores que juegan un rol importante en la modulación de los procesos inmunológicos e inflamatorios. Varios neuropéptidos han sido identificados en la piel humana, encontrándose en las neuronas sensoriales primarias y en las fibras responsables de la conducción de la sensación dolorosa; estas sustancias son sintetizadas en los ganglios raquídeos y transportadas a los nervios sensoriales periféricos terminales en relación con varios estímulos. El dermis está ricamente inervado por un ilimitado número de fibras sensoriales que se extienden en toda la piel, habiéndose estudiado que estos neuropéptidos no sirven solamente como neurotransmisores sino también que interactúan con células inmunocompetentes relacionadas con la psoriasis, tales como las Mastzellen y los macrófagos, las que aparecen tempranamente en las lesiones incipientes de psoriasis.

Una observación interesante es que la hipertermia externa (exotermia) en placas de psoriasis, 30 minutos, 3 veces por semana, inhibe la respuesta proliferativa de los linfocitos T y es, además, un citotóxico selectivo de las células de Langerhans, actuando, al igual que el PUVA, corticoesteroides, Methotrexate y antimetabolitos (citotóxicos), favorablemente sobre la afección.

Toda esta información apunta a la responsabilidad que le toca a las células inmunocompetentes de la piel y en particular al linfocito T4 como vehiculizador del mensaje inmunogénico captado por las células de Langerhans, epiteliales y destinado a activar al queratinocito y a todo el sistema inmune, actuando, entonces

como iniciador de la cascada inflamatoria dérmica y proliferativa epitelial que da lugar a la manifestación de la placa psoriásica.

Drogas ininunomoduladoras, como la **Ciclosporina**, que actúa frenando la actividad biológica del linfocito T4, tan usada en trasplantes de órganos para controlar el rechazo y en enfermedades neoplásicas, han sido ensayadas para frenar la respuesta inmunológica que ocasiona la expresión clínica de la psoriasis.

La Ciclosporina A (C y A) desarrollada inicialmente como agente antimicótico es un undecapéptido cíclico extraído por científicos de los laboratorios Sandoz de Basilea de un hongo geofílico de la especie **Tolypocladium inflatum gams**, anteriormente conocido como **Trichoderma Polysporum rifai**, el año 1969, procedente de tierras de Nortiega^(13,32). Esta sustancia aislada también de otro hongo del suelo el **Cylindrocarpum lucidum**, que mostró una moderada actividad antimicótica, demostró tener una poderosa acción inmunosupresora que inhibe la respuesta mediada por células, específicamente por linfocitos T (Helper) y aspectos de la inmunidad humoral que intervienen fundamentalmente en el rechazo a injertos. en la sensibilidad de tipo retardado y en la autoinmunidad, transformándose así en un auxiliar indispensable de la cirugía de trasplante de órganos.

El medicamento tiene el inconveniente de dar efectos colaterales importantes, destacándose su nefrotoxicidad, pero éstos pueden ser probablemente minimizados usando dosis bajas y midiendo los niveles séricos de la droga.

La Ciclosporina inhibe la producción de interleukina 2 por los linfocito T y una serie de otras linfoquinas secretadas por las células T activadas, bloquea la síntesis y/o la liberación de interleukina 1 por los macrófagos, suprimen la inmunidad humoral y la formación de anticuerpos contra antígenos de células T. La producción de anticuerpos contra antígenos independientes de células T es apenas afectada.

El año 1979, Mueller en Inglaterra⁽²⁶⁾ fue el primero en comunicar que 4 pacientes con eritrodermia psoriásica y con extensas placas psoriásicas tratadas con Ciclosporina, tuvieron una respuesta dramáticamente favorable, utilizando de 1 a 14 mg./Kg/24 h. de la droga. Desde aquel entonces numerosos trabajos, utilizándola en psoriasis severas de larga duración, resistentes a PUVA o retinoides, han demostrado su beneficio en dosis tan bajas como 2.5 mg/Kg./24h, por 12 semanas como mínimo y siguiendo un mantenimiento con la droga sola o en combinaciones terapéuticas.^(6,12,13).

Incorporado a un protocolo de estudio latinoamericano, coordinado por Juan Honeyman de Chile, se realizó el presente trabajo en el Perú con pacientes de psoriasis severa en placas cuyo objetivo era demostrar la acción terapéutica de bajas dosis de Ciclosporina A en una amplia casuística de países latinoamericanos; los resultados globales de este ensayo fueron publicados el año 1995⁽²²⁾.

El objetivo de esta publicación es dar a conocer al médico dermatólogo peruano los detalles de este trabajo en los que se refiere nuestra experiencia, con los fundamentos de su desarrollo y, sobre todo, para motivar el interés en el manejo inmunoterapéutico de esta afección dermatológica, tan frecuente como mortificante e imprevisiblemente de evolución grave.

MATERIAL Y METODOS

Ingresaron al estudio 15 pacientes de psoriasis severa en placas extensivas generalizadas, algunos con tendencia eritrodérmica y otros a grandes placas resistentes a otros tratamientos. Un caso de psoriasis pustulosa extensiva generalizada congénita, con brotes sucesivos desde el nacimiento, de la foriria pustulosa de Zumbusch, se incluyó en el **estudio (Tabla 1) (Lámina I)**.

Se utilizó para el estudio abierto la Ciclosporina A, proporcionada por la División de Investigación y Desarrollo Farmacológico de Sandoz Ltda. (Investigaciones Clínicas), ajustándose al protocolo N°. QLLAT -2010 (Basilea-Suiza). El Protocolo establece condiciones de ingreso al estudio que no perturben la interpretación de los resultados, como son: elección de los pacientes con una severidad de proceso que no esté por debajo de un nivel establecido por una calificación (PASI) que no baje de 18; controles rigurosos clínicos, de presión arterial y de laboratorio (con particular incidencia en función renal) cada 15 días y posteriormente mensuales, por 18 semanas de tratamiento y una evaluación posterior hasta la 26^a. semana. (8 semanas después de la suspensión).

El grado de severidad de la psoriasis, para su calificación inicial y seguimiento terapéutico, se ajusta a un procedimiento denominado PASI, que toma en consideración, con una tabla de calificación, la intensidad del eritema, infiltración, descamación de las lesiones y el porcentaje de área corporal comprometida. El número resultante de esta calificación (con una fórmula establecida) sirve de patrón para el seguimiento de la evolución de la afección.

Se inició el tratamiento con una dosis de 2.5 mg/Kg/día y de acuerdo con la evaluación registrada quincenalmente se aumentó, si fue necesario a 4 y hasta 5 mg/Kg/día. La edad de los pacientes estudiados fluctuó de 21 hasta 60 años, 6 de sexo femenino y 9 masculino, con un peso de 43 a 87 kgs; tiempo de enfermedad de 6 a 46 años; otros detalles de las características de la muestra las encontramos en la **Tabla 1**.

La severidad de la afección medida con el procedimiento de PASI fue del grado de 21.4 al 63.6 con un promedio de PASI en la semana 0 del control de 41.6. La mayoría tenía tratamientos anteriores sistémicos con: metotrexate, retinoides, PUVA y todos con corticoterapia tópica, con resultados temporales. Salvo dos, uno con dermatomicosis y otro con defecto congénito psicomotriz, no tenían patología agregada. El control de laboratorio con su dosaje de creatinina era, en todos los casos, normal.

RESULTADOS

De los 15 pacientes tratados con Ciclosporina A: doce terminaron el esquema establecido por el protocolo. Uno suspendió por severa reacción de intolerancia desde las primeras dosis, uno abandonó a las doce semanas por molestias secundarias y pobre respuesta terapéutica y uno interrumpió la terapia a la 4^a. semana por una espectacular respuesta favorable a la 2^a. semana.

Con la dosis inicial de 2.5 mg/Kg/día, observamos una rápida mejoría con una disminución de la severidad de la enfermedad por debajo de la calificación 18 PASI : a la 2^a. semana en 3 pacientes , a la 4a. semana en 8 pacientes, a la 6a. semana en 2 pacientes más y sólo uno requirió aumentar a 4 mg/kg/ día para bajar por debajo del valor señalado a la 5^a. semana de tratamiento.

En la evaluación establecida por el protocolo de estudio a la 6a. semana, tomando como resultado satisfactorio una reducción del 33% de la severidad de la afección, 11 de los 15 pacientes tuvieron un resultado excelente (73.3%), incluyendo 1 que dejó a las 4 semanas la terapia por una respuesta favorable espectacular a la 2ª. semana de iniciado el tratamiento; 2 respondieron satisfactoriamente (13.3%), 1 se considera parcialmente satisfactorio por la irregularidad del comportamiento (con brotes periódicos) (6%); un paciente no toleró la droga haciendo severa reacción de hipersensibilidad, con angiodema (6.6%).

La respuesta terapéutica a la 12ª. semana, considerando como resultado satisfactorio un 66% de reducción de la severidad del proceso, fue la siguiente: de 12 pacientes que continuaban la terapia, 9 (75%) respondieron satisfactoriamente y 3 (25%) insatisfactoriamente.

A la 18ª. semana, en que terminó la administración programada de la droga a los 12 pacientes, considerando como exitosa la reducción en un 66% de la severidad inicial del proceso, habiendo tenido que aumentarse en un paciente más a 4 mg/kg/día y 2 subieron a 5 mg/kg/día, se tenían: 10 pacientes con respuesta satisfactoria y 3 insatisfactoria, uno de estos últimos estuvo respondiendo bien con 2.5 mg/kg/día hasta la 12ª. semana, en que se inicia un rebrote que prosiguió sin control pese a aumentarse a 4 y después a 5 mg./ kg/día. **(Tabla 2).**

De la evaluación final y seguimiento hasta las 26 semanas (8 semanas después de suspendida la terapia), se obtiene la siguiente información: de los 15 pacientes sometidos a estudio terapéutico con Ciclosporina, comenzando con 2.5 mg/kg/día: sólo uno manifestó intolerancia a la droga, teniendo que suspenderse; de los 14 restantes, la dosis efectiva de control fue: 2,5 mg/kg/día en 7 pacientes, 4 mg/kg/día en 5 y 5 mg/kg/día en 2, con promedio de dosis final de 3.6 mg/kg/día **(Tabla 3).**

La respuesta favorable a la terapia se ha producido, precozmente, a las 2 semanas, en 3 casos más frecuentemente a la 4a. semana (7 pacientes). en 2 a la 6a. y en 2 a la 8ª. semana de iniciado el tratamiento.

Es digno de señalar que, frecuentemente, el primer síntoma en ser beneficiado es el prurito, que cuando existe, desaparece casi inmediatamente de iniciado el tratamiento, seguidamente se alivia y desaparece la descamación y, progresivamente, la inflamación.

Los efectos secundarios manifestados durante las 18 semanas de terapia fueron: hipertensión arterial, que se controló terapéuticamente, en 2 pacientes; dolores musculares en 4 pacientes; hipertricosis en 1; hipertrofia gingival en 1; temblor en 1, caída del cabello en 1 y malestar general en 1 **(Tablas 3 y 5).**

No se ha detectado en los exámenes de laboratorio alteraciones hematológicas, hepáticas ó bioquímicas significativas y los controles de creatinina no han evidenciado nefrotoxicidad. **(Tabla 4).**

En 9 pacientes la suspensión de la terapia a la 18ª. semana provocó, después de la 2ª. semana, la reactivación del proceso; la reactivación fue más intensa en la psoriasis de tipo pustuloso y en otras extensivas con tendencia eritrodérmica teniendo que administrarse corticoterapia sistémica con antibióticos y en otros se reinstaló la Ciclosporina (5 mg/kg/día) con respuesta terapéutica rápida. A la mayoría se le mantiene con coritocoterapia tópica.

DISCUSION

Las bondades terapéuticas de la Ciclosporina, como inmunosupresor, en enfermedades de la piel han sido bien descritas^(16,30). La Ciclosporina ha sido comunicada efectiva en el tratamiento de la dermatitis atópica, el liquen plano, pioderma gangrenoso, alopecia y finalmente la psoriasis^(10,11,17) donde, inclusive, existen reportes en la literatura mundial del uso tópico de la Ciclosporina^(1,26).

En nuestro estudio también hemos demostrado su efectividad. El promedio PASI de los 15 pacientes que iniciaron el estudio fue de 41.6, bastante alto, si consideramos que entre los criterios de inclusión se pedía un PASI mayor de 18. Al finalizar el estudio, luego de 18 semanas de tratamiento con Ciclosporina, el PASI promedio era de 9.25, es decir, una reducción del orden del 77.8%.

Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con la dosis mínima: 2.5 mg/kg/día; al mes de tratamiento ya encontramos una rápida mejoría en 11 pacientes con un PASI por debajo de 18.

Las cifras de reducción de PASI a la 6a. semana nos dan un resultado excelente en el 73.3% del grupo. Resultados similares se lograron a las 12 semanas de tratamiento.

Durante la terapia se han tenido que hacer reajustes en la dosificación por recidivas que se han presentado, generalmente, a las 12 semanas de mantenerse la dosis inicial de control. En cuatro pacientes la dosis inicial de 2.5 mg/kg/día ha permitido el control total y prolongado de la enfermedad, sin efectos secundarios.

Es importante resaltar la variación de puntaje PASI a través del tratamiento; el valor promedio inicial de 41.6 (rango 21.4-63.6) descendió gradualmente y al finalizar el estudio era de 9.25 (rango 0.0 -24.8) con una reducción promedio de PASI inicial del 77.8% (**Tabla 6, gráfico 1**). En la evaluación final podemos decir que los resultados fueron satisfactorios en 10 pacientes, donde la disminución del PASI fue entre el 100 y 71.3% e insatisfactorios en 3, donde la disminución del PASI fluctuó entre 16 y 40%.

Gráfico N.º 1
CICLOSPORINA EN PACIENTES CON
PSORIASIS SEVERA
Disminución del PASI durante las 18 semanas
de tratamiento

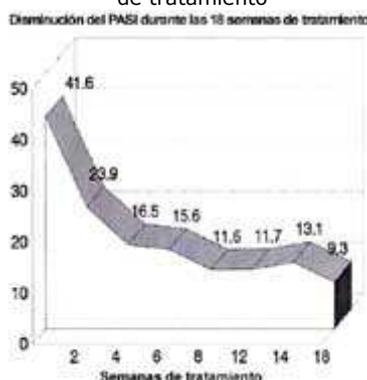




Fig. 5 "Hipertrofia gingival-Efecto secundario en paciente 3"

Estos resultados coinciden plenamente con otras publicaciones que siguieron el mismo esquema terapéutico donde la dosis recomendable para el inicio del tratamiento es de 2.5 mg/kg./día⁽⁹⁾. En el presente estudio los pacientes en los cuales la dosis inicial se mantuvo sin cambio durante las 18 semanas de tratamiento respondieron mejor que los pacientes en los cuales se tuvo que incrementar la dosis, esta observación ha sido reportada previamente por otros investigadores⁽²²⁾.

También es interesante comentar que en esta serie de 15 pacientes no encontramos evidencia de nefrotoxicidad ni alteraciones hematológicas, hepáticas o bioquímicas imputables a la droga. La creatinina inicial promedio sufrió una elevación de 6% al finalizar el estudio. Los efectos colaterales fueron similares a los reportados en otras series⁽²⁷⁾.

Se concluye de esta experiencia, que la Ciclosporina a la dosis inicial de 2.5 mg/kg/día es una alternativa terapéutica de elección para el control de las formas severas de psoriasis. Una adecuada monitorización de la dosis, con controles clínicos y de laboratorio, buscando la adecuada respuesta para el mantenimiento de la remisión es obligada y la asociación con otras terapias debe ser investigada.

Ciclosporina A en Psoriasis (ver láminas)

LCICLOSPORINA A EN PSORIASIS

LAMINA 2



[AMINA 2](#)

[LAMINA 3](#)

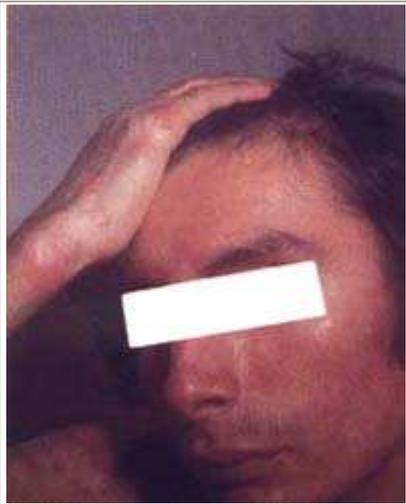
CICLOPORINA A EN PSORIASIS

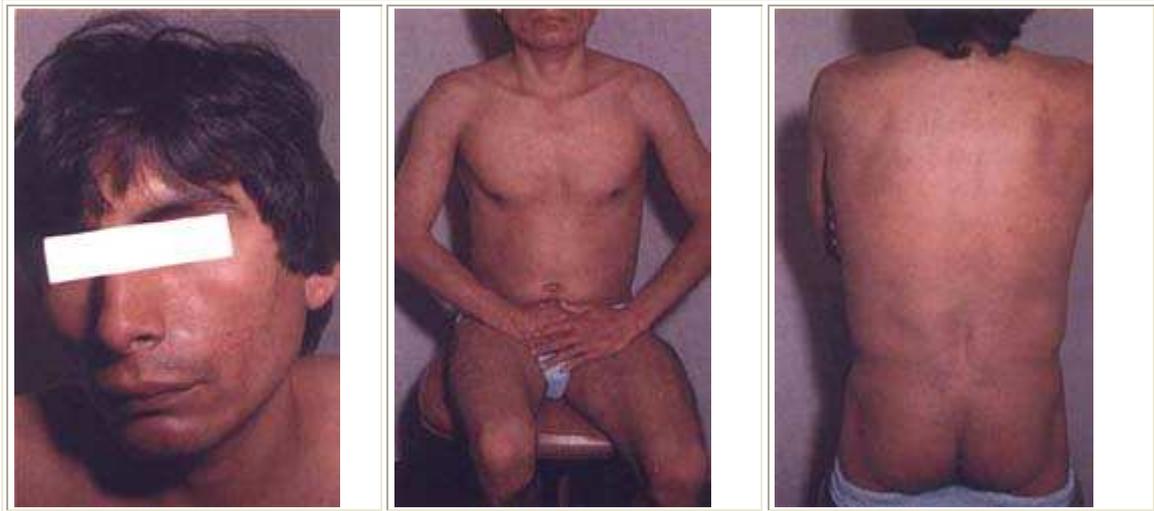
LAMINA 3



LAMINA 4 CICLOSPORINA A EN PSORIASIS

LAMINA 4





AGRADECIMIENTO

El autor agradece a Sandoz Perú S.A., quien proporcionó la sustancia activa Ciclosporina A (Sandimmun) para la realización del presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ARMDT, KA. Psoriasis En: Manual of Dermatologic Therapeutics 4ta. Edición (Armdt KA, ed.). Little Brown and Company (Inc.),119-127; 1989.
2. BIJLMER-LEST JC, ROMPELMAN-SCHIERE SIM, VAN GINKEL CJW. Treatment of pyoderma gangre-nosum with cyclosporin. Br J Dermatol 125: 283; 1991.
3. BOADSGUARD O., FISHER G.J.,VOOMHESS J.J., COOJER KD.: Interactions of epidermal cells and T cells in inflammatory skyn diseases. J AM Acad Dermatol 23: 1213-1217; 1990.
4. BOIXAREM, TRIBO et al. La Ciclosporina A en Dermatología, su utilidad en el tratamiento de la psoriasis. Med. Cut ILA 19: 100-104; 1991.
5. BOREL J., Mechanism actions and rationale for Cvclosporina A in Psoriasis, Br J. Dermatol. 122. (Supplement 36): 5-12; 1990.
6. CHOUELA EDGARDO et al. Empleo de la Ciclosporina A en psoriasis severa Arch. Argent Dermatol. 40: 261-268; 1990.
7. CHRISTOPHER E et al. Psoriasis. Triangle Dermatology 26:167-175; 1987.
8. ----, GRIFFITHS et al. Systemic and local administration of Cyclosporine the treatment of Psoriasis. J. Am Acad Dermatol 23: 1242-1247; 1990.
9. ----, MROWIETZT U., HENNEICKE HH, et al. Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose finding study in severe plaque psoriasis. J. AM Acad Dermatol 26: 86-90; 1992
10. ELGART G, LARSON K., STOVER P, et al. Effective treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporin: a report of five cases. J. Invest Dermatol 92-424; 1989.
11. FRADIN MS, ELLIS CN, VOORTHEES J.J. Efficacy of Cyclosporin A in psoriasis: a summary of the United States experience. Br J. Dermatol 122 (Supl. 36): 21-5; 1990.
12. GALIMBERTI, RICARDO el al. Utilización de Ciclosporina en Psoriasis: tratamiento a dosis bajas. Arch argent., Derinatol 40: 377-385; 1990

13. GALINDO JAVIER. Ciclosporina: Usos en Dermatología. *Dermatología, Revista Mexicana*. 33: 385-389; 1989
14. GILHAR A., PILAR T, ETZIONIA. Cyclosporin in dermatologic disorders *Int J. Dermatol* 28:423-5; 1989
15. GROISSER DS, GRIFFITHS CE, ELLIS et al. A review and update of the clinical uses of cyclosporin in dermatology. *Dermatol. Clin.* 9: 805-17; 1991
16. GRUPTA A K, ELLIS CN, NICKOLOFF BJ, et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 126: 339-50; 1190
17. ----, TELLNER DC, et al. Treatment of severe alopecia areata with oral cyclosporine. *J. Invest Dermatol.* 90: 565; 1988.
18. GUENTHER L, MEXLER D. et al. Inducing remission of severe psoriasis with low-dose Cyclosporin A. *Canad J. Dermatol.* 3: 163-167; 1991.
19. HIGGINS EM, M CLELLAND J, FRIEDAZANN PS, et al. Oral cyclosporin inhibits the expression of contact hypersensitivity in man. *J. Dermatol Sci* 2: 79-83; 1991.
20. ----, MUNRO CS, FRIEDMANN PS, et al. Cyclosporin A in the treatment of lichen planus. *Arch Dermatol* 125: 1436; 1989
21. HO VC, GRUPTA AK, ELLIS CN ET al. Treatment of severe lichen planus with Cyclosporin A. *J Am Acad Dermatol* 22: 64-8; 1990.
22. HONEYMAN J et al. Low-dose Cyclosporine A improves severe, disabling Psoriasis, in Latin America. *Int J of Dermatol* 34: 583-588; 1995
23. JOOST VAN, TH et al. Cyclosporine (Sandimmune) in Psoriasis. *Acta Sandoz* 13; 1988.
24. KRUPPA P, MONKA C. Side effects profile of cyclosporine A in patients treated for psoriasis. *Br of Dermatology* 122: suppl, 6: 47-56; 1990
25. MASON J. Renal side-effects of cyclosporine A (Sandimmun) in Psoriasis *Br J of Dermatol*-122 Supplement. 36; 1990.
26. MUELLER W Y HERSMANN B. Cyclosporin A for psoriasis (letter) *Lancet*: 1: 556; 1979.
27. ODonell B, POWELL F. Cyclosporin therapy of pyoderma gangrenosum. *J. Med Sci* 159: 189; 1990.
28. PIETROFIAOLA N. et al. Psoriasis tipo eritema circinado recidivante den Blosh. *Arch. Arg. Dermatol*: 37-245-252; 1987.
29. PIGATTO PD, CHIPPINO G, BIGARDI A et al. Cyclosporin A for treatment of severe lichen planus, *Br J. Dermatol* 122-121-3; 1990.
30. POWLES AV, BAKER BSYALDIMARSSON H et al. Four years of experience with cyclosporin A. for psoriasis. *Br J Dermatol* 122 (Suppl. 36): 13-19; 1990.
31. Sandoz in Psoriasis. Sandimmun Written Materials. May 1992.
32. Sandoz Pharma. A Clinical and Pharmacological review Sandimmun-Psoriasis. Basel, Sandoz Pharma.
33. Sandoz Pharma, Risk/Benefit action of cyclosporin A (Sandimmun) in Psoriasis. *Br J Dermatol.* 122 supplement: 36; 1990.
34. SOWDEN JM. BERTH-JONES LROSS JS, et al. Double blind, controlled crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 338: 137-40; 1991
35. STLETZ A, MEINGRASSNER JG, SHATZ F, SCHMOOK F Topical Cyclosporine. *A.J. Dermatol Treatment* 5 (suppl) 519-522; 1994
36. VALDEZ PILAR, SANCHEZ L. Immunoglobulina de Psoriasis. *Dermatología* 8: 221-224; 1992 Chile.
37. VAN JOOST TH, KOZEL MMA, TANK BE, et al. Cyclosporine in atopic dermatitis-modulation in the expression

of immunologic markers in lesional skin. *J Am Acad Dermatol* 27: 922-8; 1992.

38. ----, TH, STOLZ E, HEULE F. Efficacy of low dose cyclosporin in severe, atopic skin disease. *Arch Dermatol* 123: 166-7; 1987

39. ZELICKSOND., BRIAN-MULLERAS. Generalized pustular Psoriasis in childhood. *J AM Acad Dermatol* 24: 186-194; 1991