

muestra de biopsia tomada del dedo mostró haces engrosados de colágeno en la dermis. Una tercera biopsia de la frente reflejó dermis edematosa con haces de colágeno ligeramente engrosados en la dermis inferior. Aunque el examen detallado descartó el compromiso pulmonar, renal y esofágico, los síntomas del paciente cumplieron los criterios de clasificación de esclerosis sistémica de 2013 propuestos por el *American College of Rheumatology/European League against Rheumatism*<sup>1</sup>. Se inició tratamiento de prednisolona oral (30 mg/día) junto con administración intravenosa de alprostadil. Se epitelizó la úlcera 6 meses después. Posteriormente se redujo gradualmente la prednisolona y a su vez se inició tratamiento con dapsona (50 mg/d). El paciente se halla bien controlado con 8-10 mg/d de prednisolona oral, sin recidiva de úlceras.

El lupus eritematoso profundo (LEP) es un subtipo de LE cutáneo crónico con o sin LE sistémico (LES). Además, el LEP se da raramente en pacientes con enfermedades del tejido conectivo que no sean LES. La asociación entre LEP y esclerosis sistémica (ES) es extremadamente rara, habiéndose reportado pocos casos hasta la fecha<sup>2</sup>. El caso presente padeció ES, y el examen detallado descartó LES y enfermedad mixta del tejido conectivo. Sin embargo, fue interesante observar condiciones de solapamiento de esclerodermia y LEP. El paciente desarrolló esclerosis en los brazos, aunque sin compromiso orgánico. Se desarrolló LEP en la frente, el cuero cabelludo y el brazo. Un informe reciente ha revisado 20 casos de paniculitis lúpica en la frente, con implicación de las regiones parietal (70%), frontal (45%), temporal (40%), occipital (30%) y coronal (10%)<sup>3</sup>. Se observaron úlceras en el 10% de los casos.

Hasta la fecha se han reportado pocos casos de LEP ulcerativo<sup>4,5</sup>, habiéndose sugerido procesos microangiopáticos tales como necrosis vascular fibrinoide segmentaria, trombosis de pequeños vasos e infiltrados linfocitarios angiocéntricos densos. Ishiguro et al. sugirieron que las úlceras intratables se producían como resultado de los cambios necrobióticos en los tejidos subcutáneos causados por cambios vasculares<sup>5</sup>. Por otro lado, se detectó una reacción xantomatosa en el tejido fibrótico del LEP<sup>6</sup>. En el presente caso no se observó vasculitis, pero se detectaron células espumosas en la dermis y en los vasos sanguíneos. Se sugirió que las células xantomatosas estaban inducidas por la fago-

citosis de la peroxidación lipídica causada por los radicales del oxígeno derivados de los macrófagos, tras la destrucción de las glándulas sebáceas iniciada por el depósito de complejos inmunes<sup>7</sup>, que pudo haber inducido alteraciones circulatorias y también daños tisulares. Además, se observaron infiltrados celulares no solo en los tejidos subcutáneos, sino también en las capas musculares (fig. 1 F), y consecuentemente los daños tisulares pudieron haber conducido a la ulceración en LEP en este caso.

## Bibliografía

1. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2737-47.
2. Oka H, Tanikawa A, Matsuda F, Tanaka M, Nishikawa T. Systemic sclerosis with unusual panniculitis and overlying discoid lupus erythematosus-like lesions. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3:627-9.
3. Lueangarun S, Subpayasarn U, Tempark T. Distinctive lupus panniculitis of scalp with linear alopecia along Blaschko's lines: A review of the literature. *Int J Dermatol.* 2019;58:144-50.
4. Martens PB, Moder KG, Ahmed I. Lupus panniculitis: Clinical perspectives from a case series. *J Rheumatol.* 1999;26:68-72.
5. Ishiguro N, Iwasaki T, Kawashima M, Kawakami M. Intractable ulceration in a patient with lupus erythematosus profundus successfully treated with cyclosporine. *Int J Dermatol.* 2012;51:1131-3.
6. Ishikawa O, Akimoto S, Sato M, Okugi Y, Takeuchi Y, Miyachi Y. Xanthomatous reaction in lupus panniculitis. *Acta Derm Venereol.* 1996;76:411-2.
7. Arai H, Ito A, Hashimoto A, Eto H, Nishiyama S. Normolipemic xanthoma developed on alopecia lesion on a SLE patient: Histological study. *Jpn J Dermatol.* 1991;101:427-37 (Japanese).

T. Mori\*, T. Ito, N. Kikuchi y T. Yamamoto

*Departamento de Dermatología, Fukushima Medical University, Fukushima, Japón*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mtatsu@fmu.ac.jp](mailto:mtatsu@fmu.ac.jp) (T. Mori).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.10.016>

## Ciclosporina: una vieja amiga en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea



### Ciclosporin: An Old Ally in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria

Sr. Director:

Desde la introducción de omalizumab para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea (UCE), se ha conseguido el control de la enfermedad en un porcentaje alto de los pacientes refractarios al tratamiento con dosis altas de antihistamínicos<sup>1</sup>. En las últimas guías europeas<sup>2</sup>, el tra-

tamiento con ciclosporina está indicado en los pacientes en los que ha fracasado previamente omalizumab. Su uso para esta indicación se encuentra fuera de la ficha técnica, aunque se ha utilizado clásicamente en el tratamiento de la UCE<sup>3</sup>. Los datos publicados son escasos y solo constan 2 ensayos clínicos aleatorizados de apenas 16<sup>4</sup> y 8<sup>5</sup> semanas de tratamiento. No obstante, existen cohortes y series de casos tratados con este fármaco a dosis bajas durante periodos de tiempo más prolongados ¿de hasta 10 años<sup>6</sup>? Realizamos este estudio con el objetivo de conocer mejor el uso de la ciclosporina en UCE en pacientes con fracaso previo al omalizumab.

Diseñamos un estudio observacional, longitudinal y prospectivo de los pacientes con un diagnóstico de UCE tratados con ciclosporina en nuestro centro, que ya habían fracasado

Tabla 1 Resultados de nuestra serie

	Sexo	Edad al inicio	UAS24h inicial	UAS7d inicial	Dosis inicio (mg/kg)	UAS24h un mes	UAS7d un mes	Dosis final	Tiempo tratamiento (meses)	Tiempo seguimiento (meses)
Paciente 1	Mujer	42	6	42	3,85	0	0	0,68	12	6
Paciente 2	Mujer	44	5	41	3,15	0	3	0,6	14	4
Paciente 3	Mujer	60	2	24	3,8	1	6	0,46	5	2

al tratamiento con omalizumab. Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y de gravedad de la urticaria mediante la escala Urticaria Activity Score de los últimos 7 días ?UAS7d?, así como la dosis de ciclosporina en distintos momentos del tratamiento (al inicio, dosis máxima, al final del tratamiento), el tiempo de tratamiento y de seguimiento, y los efectos adversos observados.

De un total de 38 pacientes que habían recibido tratamiento con omalizumab, 3 (7,9%) no respondieron al fármaco biológico y fueron tratados con ciclosporina (tabla 1). El UAS7d al inicio del tratamiento con la ciclosporina era de 24, 41 y 42. Se inició ciclosporina a dosis de 3,8, 3,15 y 3,85 mg/kg/día, respectivamente. En los 3 pacientes se alcanzó el control de la enfermedad (UAS7d < 7) en el primer mes de tratamiento, lo que permitió disminuir la dosis de ciclosporina progresivamente sin rebotes de la enfermedad y su suspensión tras 5, 14 y 12 meses, con una dosis de ciclosporina de entre 0,46 y 0,68 mg/kg/día. No hemos observado recidiva de la urticaria en ninguno de los pacientes, ni efectos adversos relevantes durante el seguimiento.

Aunque clásicamente se ha utilizado la ciclosporina en el tratamiento de la UCE, no hay pautas definidas de su uso. En un metaanálisis publicado en el año 2017<sup>7</sup>, se analizan los distintos estudios publicados en la literatura, entre ellos 2 ensayos clínicos<sup>4,5</sup>. Los resultados indican que la ciclosporina es eficaz para el tratamiento de la UCE, pero son difíciles de extrapolar a la vida real, puesto que el paciente candidato a este tratamiento tiene una UCE no controlada con omalizumab y de larga duración en el tiempo, dependiente de ciclos de corticoides orales frecuentemente. Hemos de remontarnos a artículos publicados antes de la aprobación del omalizumab para poder acercarnos a unas pautas con las que poder tratar a estos pacientes a medio plazo, sin los temidos efectos adversos de la ciclosporina. En el artículo de Kessel y Toubi se realiza un estudio prospectivo en el que 20 pacientes con UCE no controlada con una dosis de ciclosporina a 3 mg/kg/día durante 3 meses reciben dosis de este fármaco de entre 1-2 mg/kg/día de forma mantenida hasta el control de la enfermedad<sup>6</sup>. En 8 de los pacientes, este fármaco se consigue suspender tras 8-14 meses de tratamiento, y los 12 restantes son tratados con ciclosporina durante un tiempo comprendido entre 60 y 120 meses, sin observarse efectos adversos.

Boubouka et al.<sup>8</sup> encontraron similares resultados en un estudio prospectivo, en el que una cohorte de 30 pacientes con UCE recibían tratamiento con ciclosporina con unas dosis entre 1,5 y 2,5 mg/kg/día ajustado a la clínica durante un tiempo de 5 meses. En el 88% se los pacientes se obtuvo el control de la enfermedad con una dosis final de 0,55 mg/kg/día.

En nuestra experiencia, la ciclosporina es una opción para el tratamiento de la UCE tras el fracaso al tratamiento

con omalizumab. El esquema terapéutico que consideramos más adecuado, por presentar menos efectos adversos con la misma eficacia, es una dosis inicial de 3-4 mg/kg/día hasta lograr el control de la enfermedad, y su disminución progresiva hasta unas dosis muy bajas (< 1 mg/kg/día).

## Bibliografía

- Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: A meta-analysis of "real-world" evidence. *JAMA Dermatol.* 2019;155:29–38, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3447>.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. 2018;73:1393–414, <http://dx.doi.org/10.1111/all.13397>.
- Ciclosporina UR 25 mg/50 mg/100 mg cápsulas blandas EFG [información folleto]. Las Matas (Madrid, España): Germed Farmacéutica, S. L.; 2012.
- Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:705–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2006.04.078>.
- Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143:365–72, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03664.x>.
- Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: The option for long-term therapy. *Allergy.* 2010;65:1478–82, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02419.x>.
- Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;6:586–99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.017>.
- Boubouka C, Harissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitos D, Stavropoulos P, Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:50–4, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0939>.

B. Pinilla Martín\*, F. Tous Romero y F.J. Ortiz de Frutos

*Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [belenpinillamartin@gmail.com](mailto:belenpinillamartin@gmail.com)  
(B. Pinilla Martín).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.01.012>

0001-7310/ © 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).