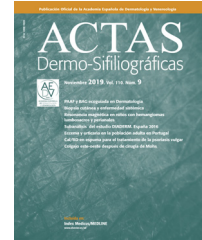
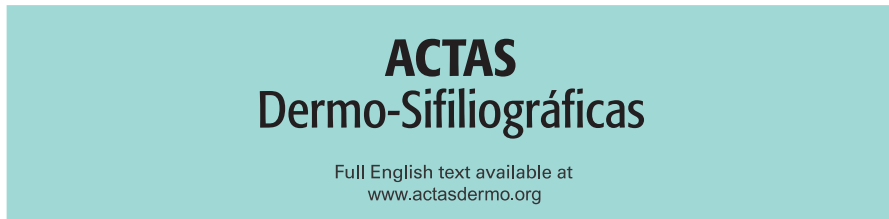




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Full English text available at  
www.actasdermo.org

## ARTÍCULO DE OPINIÓN

# [Artículo traducido] Uso de ciclosporina en dermatología durante la pandemia de COVID-19

## Use of Cyclosporine Therapy in Dermatology During COVID-19 Pandemic

Y.S. Pathania



Department of Dermatology, Venereology and Leprology. All India Institute of Medical Sciences, Rajkot, Gujarat, India

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha sumido a más de 227 países en esta amenaza desde hace más de 20 meses. Los dermatólogos se han esforzado en obtener evidencias claras para el uso de agentes inmunosupresores, que forman parte importante de su arsenal terapéutico. Por lo general el uso inmunosupresor ha sido prohibido durante la COVID-19 y, por tanto, esto ha planteado restricciones y dificultades por parte de los dermatólogos para tratar a pacientes con enfermedades o brotes graves. Por ello, se ha iniciado investigación sólida para encontrar un agente inmunosupresor adecuado que pueda tratar el brote de la enfermedad, que no suponga una oportunidad de contraer la infección por SARS-CoV-2, y no empeore la situación del paciente de COVID-19. Ciclosporina ha surgido como un agente que ha arrojado un rayo de esperanza en esta época tan crucial. Aparte de su efecto inmunosupresor y antiinflamatorio, tiene una actividad antiviral potente al inhibir la replicación de SARS-CoV a dosis muy bajas y no tóxicas<sup>1</sup>. Se ha especulado acerca del papel de ciclosporina en pacientes graves de COVID-19, al abatir la tormenta de citocinas. Los hallazgos clínicos sobre dicha tormenta de citocinas se atribuyen a la acción de las citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-18, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ <sup>2</sup>.

Se ha considerado que ciclosporina es una opción apropiada para el tratamiento de la linfocitosis hemofagocítica secundaria como causa de la tormenta de citocinas en SARS-CoV-2<sup>3</sup>. Pocos autores han defendido el uso de dosis bajas de ciclosporina para la tormenta de citocinas inducida por SARS-CoV<sup>4</sup>. En un informe reciente realizado por Kemmer et al.<sup>5</sup>, la inmunosupresión basada en ciclosporina representó una opción terapéutica en el caso de COVID-19 tras el trasplante de riñón. Di Lernia et al.<sup>6</sup> observaron que no existían evidencias que respaldaran la suspensión preventiva de ciclosporina durante la pandemia de COVID-19 en pacientes con psoriasis y dermatitis atópica.

Se desconoce actualmente la duración de los efectos de ciclosporina en el sistema inmune, aunque sin embargo, en modelos de animales *in vivo* se demostró a través de la expresión de las citocinas que existía un retorno progresivo de la función de las células T tras la interrupción de ciclosporina, observándose recuperación total durante el 4º día del periodo de recuperación<sup>7</sup>. Por tanto, puede extrapolarse que la interrupción de la terapia de ciclosporina en los pacientes puede recuperar rápidamente su inmunocompetencia. Ninguno de los pacientes de un estudio de 225 individuos que recibieron ciclosporina durante 12 meses experimentaron la reactivación o la nueva aparición de infecciones virales como herpes simple 1 y 2, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un estudio<sup>8</sup>. Azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato no poseen actividad antiviral a diferencia de ciclosporina. Sin embargo, micofenolato mofetil (MMF) tiene

Véase contenido relacionado en DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.10.009>  
Correo electrónico: [yashdeepsinghpathania@gmail.com](mailto:yashdeepsinghpathania@gmail.com)

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.10.017>

0001-7310/© 2022 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/>).

también cierta actividad antiviral además de inmunosupresión. Interfiere en la etapa previa de la replicación viral, antes de la síntesis de proteínas<sup>9</sup>. En un estudio realizado por Fotiadis et al.<sup>10</sup> se encontró que la inmunosupresión inducida por MMF a la hora de mantener la función del injerto era de media dos días superior a la inducida por ciclosporina. Por tanto, MMF tiene una actividad inmunosupresora más duradera que ciclosporina y, además, ciclosporina es más asequible que MMF. No hemos encontrado ninguna infección por COVID-19 en pacientes con brote agudo de psoriasis, dermatitis atópica y síndrome de Steven-Johnson (SJS) a quienes se hubiera administrado ciclosporina. Un metaanálisis reflejó que ciclosporina tenía un efecto beneficioso sobre la mortalidad en el SJS y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) cuando se garantiza una rápido inicio de la respuesta al tratamiento como en el caso de la COVID-19<sup>11</sup>. Por tanto, ciclosporina puede utilizarse en el escenario actual en aquellos pacientes que acuden con urgencias dermatológicas tales como SJS, TEN, eritrodermia secundaria a psoriasis o dermatitis atópica. Sin embargo, puede utilizarse en brotes de enfermedades durante un periodo de tiempo más breve, con un mejor resultado.

Además, un comentario reciente respalda la idea de que ciclosporina podría ser el fármaco de referencia durante la pandemia de COVID-19 para el receptor del trasplante renal, debido a la evidencia *in vitro*<sup>12</sup>. Se carece de resultados procedentes de ensayos controlados aleatorios con relación a la COVID-19 y, hasta entonces, su uso en dermatología debería realizarse de manera cauta en los casos más idóneos y esenciales, junto con la monitorización estricta de los vasos sanguíneos para evitar toxicidad y efectos secundarios. Por tanto, la toma de decisiones sobre el inicio y cese de ciclosporina debería realizarse sobre una base «caso por caso».

A modo de conclusión, utilizar ciclosporina a bajas dosis (3 mg/kg/día) para un periodo más breve en urgencias dermatológicas o brotes graves de la enfermedad junto con monitorización regular y asesoramiento al paciente puede llevarse a cabo durante el contexto de la COVID-19.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. de Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, Thiel V, Narayanan K, Makino S, et al. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. *J Gen Virol*. 2011;92:2542–8.
2. Shimizu M. Clinical features of cytokine storm syndrome. En: Cron R, Behrens E, editores. *Cytokine storm syndrome*. Cham: Springer; 2019. p. 31–42.
3. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. HLH across speciality collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–4.
4. Cure E, Kucuk A, Cumhuri Cure M. Cyclosporine therapy in cytokine storm due to coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Rheumatol Int*. 2020;40:1177–9.
5. Kemmner S, Guba MO, Schönermarck U, Stangl M, Fische-reder M. Cyclosporine as a preferred calcineurin inhibitor in renal allograft recipients with COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *Kidney Int*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.024>. S0085-2538(20)30628-1.
6. Di Lerna V, Goldust M, Feliciani C. Covid-19 infection in psoriasis patients treated with cyclosporin. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13739, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.13739>.
7. Narayanan L, Mulligan C, Durso L, Thames B, Thomason J, Fellman C, et al. Recovery of T-cell function in healthy dogs following cessation of oral cyclosporine administration. *Vet Med Sci*. 2020;8. Published online January.
8. Colombo D, Chimenti S, Grossi P, Marchesoni A, Di Nuzzo S, Griseta V, et al. Prevalence of past and reactivated viral infections and efficacy of cyclosporine A as monotherapy or in combination in patients with psoriatic arthritis – synergy study: a longitudinal observational study. *Biomed Res Int*. 2014;2014:941767, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/941767>.
9. To K, Mok K, Chan A, Cheung N, Wang P, Lui Y, et al. Mycophenolic acid, an immunomodulator, has potent and broad-spectrum *in vitro* antiviral activity against pandemic, seasonal and avian influenza viruses affecting humans. *J Gen Virol*. 2016;97:1807–17.
10. Fotiadis C, Xekouki P, Papalois AE, Antonakis PT, Sfiriadakis I, Flogeras D, et al. Effects of mycophenolate mofetil vs cyclosporine administration on graft survival and function after islet allotransplantation in diabetic rats. *World J Gastroenterol*. 2005;11:2733–8, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i18.2733>.
11. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:514–22, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5668>.
12. Kronbichler A, Gauckler P, Windpessl M, Il Shin J, Jha V, Rovin BH, et al. COVID-19: implications for immunosuppression in kidney disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:365–7.