

EFICACIA, TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD DE LA CICLOSPORINA PARA MICROEMULSION EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA ACTIVA  
ESTUDIO ABIERTO

JUAN CARLOS MARCOS, ARMANDO MACCAGNO, ERNESTO GUTFRAIND y otros\*

**Resumen** La ciclosporina para microemulsión (cpm) ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) con muy buenos resultados sobre la progresión del daño articular según ha sido informado por el grupo de estudio GRISAR<sup>1</sup>. Para evaluar eficacia, seguridad y tolerabilidad de la cpm en el tratamiento de la AR un grupo local de 12 centros (50 pacientes), realizó un estudio abierto, prospectivo (Neo-Ra-02), de seis meses de seguimiento. Los parámetros considerados para evaluar la eficacia fueron: modificación de la rigidez matutina, pruebas funcionales (índices de HAQ, Ritchie y Lee), de laboratorio y radiológicos (índice de Larsen). Los parámetros usados para evaluar la seguridad fueron: tensión arterial y determinaciones de laboratorio de función renal, hepática y análisis hematológico. Los criterios para la participación de los pacientes fueron: presencia de AR activa (según definición del ACR), estadios anatómicos y funcionales de Steinbrocker del I al III, evolución de la enfermedad no mayor de 5 años, ausencia de historia previa de hipertensión arterial, enfermedad renal o hepática y ausencia de uso de drogas modificadoras de la enfermedad en los dos meses anteriores al estudio. A las 4 semanas del tratamiento se verificó disminución estadísticamente significativa del dolor, rigidez matutina, scores de sensibilidad, entumecimiento articular e índice de Ritchie. No hubo incremento significativo de la creatinina, ni del ácido úrico séricos. Seis casos desarrollaron hipertensión arterial leve. La cpm demostró eficacia con mínima incidencia de efectos adversos (12% de hipertensión arterial leve) cuando su administración fue en dosis bajas y adecuadamente monitoreada.

**Abstract** *Efficacy, tolerability and safety of cyclosporine microemulsion as therapy for active rheumatoid arthritis.* Cyclosporine for microemulsion has been widely used in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) with remarkably good results over progression of joint damage, as reported by the GRISAR Study<sup>1</sup>. A local group in Argentina, performed a prospective, open label study (Neo-Ra-02), consisting of 12 centres which recruited 50 RA patients, who were followed during 6 months in order to assess efficacy, tolerability and safety of cyclosporine microemulsion in the treatment of RA. Efficacy parameters were: morning stiffness, functional evaluation (HAQ, Lee and Ritchie index) and laboratory and radiological (Larsen score) assessments. Safety parameters were: blood pressure and renal, liver and hematological laboratory data. Patients criteria for participation were: presence of active RA (as defined by the ACR), Steinbrocker anatomic and functional grade I to III, disease evolution no longer than 5 years, no previous history of hypertension, renal or liver disease and absence of DMARDs use during the previous 2 months. There was a statistically significant decrease in morning stiffness and in pain evolution. Improvement became evident after 4 weeks of treatment. Reduction of Ritchie index was significant also at 4 weeks and the same observation was made with tenderness and swollen joint scores. Regarding evolution of CRP and RF, a statistically significant reduction was observed only in positive RF. Safety parameters showed no significant increase in serum creatinine or uric acid: 6/50 patients developed mild hypertension with only a significant increase in systolic blood pressure in comparison with baseline. Cyclosporine microemulsion demonstrated efficacy with minimal adverse events (12% mild hypertension) when appropriately monitored and administered in low dosis (3 mg/kg/day).

**Key words:** cyclosporine, rheumatoid arthritis, safety

La ciclosporina A (CsA) es una droga inmunosupresora potente y selectiva ampliamente usada en el trasplante de órganos para la prevención del rechazo. En los últimos años se ha extendido su aplicación a las enfermedades autoinmunes. Se trata de un péptido lipofílico que se

\* AUTORES:

Juan Carlos Marcos  
Armando Maccagno  
Ernesto Gutfraind  
Armando Garsd  
Daniel O. Messina  
José Maldonado Cocco  
Carlos Battagliotti  
Carlos M. Onetti  
Guillermo Tate  
Horacio O. Venarotti  
Halina Grosman  
Esther A. Díaz  
Alcira B. Otero

CENTROS

Hospital San Martín, La Plata  
Hospital Español, Buenos Aires  
Hospital Santojanni, Buenos Aires  
Estudio Garsd y Asoc, Buenos Aires  
Hospital Argerich, Buenos Aires  
INAREP, Buenos Aires  
Sanatorio Parque, Rosario  
Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba  
Centro Uriburu, Buenos Aires  
Hospital Militar Central, Buenos Aires  
Hospital de Clínicas, Buenos Aires  
Novartis, Buenos Aires (Monitor)  
Novartis Buenos Aires (Asesor Médico)

Recibido: 29-XI-1999

Acceptedo: 26-V-2000

**Dirección postal:** Dr. Juan Carlos Marcos, Calle 43, 1735 entre las calles 29 y 30, 1900 La Plata, Argentina  
Fax: 54-0221 479-3665

acumula rápidamente en las células T, en los granulocitos y en muchas otras células, parte como droga libre y parte en macromoléculas intracelulares o receptores citosólicos como la ciclofilina. El mecanismo de acción no ha sido totalmente dilucidado aún, pero la droga bloquea los eventos tempranos de activación de las células T por la interleuquina 1, inhibiendo así la producción de interleuquina 2 y gamma interferon por los linfocitos CD4<sup>2</sup>.

El uso exitoso de la ciclosporina en la artritis reumatoidea (AR) ha sido comunicado por varios autores<sup>3</sup>. Ciertas complicaciones o efectos adversos han sido detectados con mayor frecuencia durante el uso de esta medicación: aumento de la presión arterial, alteraciones de la función renal, incidencia de infecciones y oncogenicidad<sup>4</sup>. A las bajas dosis recomendadas para el tratamiento de la AR se observa a veces aumento de la creatinina que remite con el descenso de la dosis, la hipertensión puede aparecer hasta en un 10-15% de los pacientes y responde al tratamiento antihipertensivo o a reducción de las dosis<sup>5</sup>. La selección cuidadosa de los pacientes y el monitoreo de los parámetros vasculares y renales de seguridad disminuyen la mayoría de los problemas descritos con esta medicación.

En el contexto de las drogas inmunomoduladoras en AR la ciclosporina aparece como una medicación potente con un perfil de seguridad aceptable si el paciente es observado regularmente. Con el objeto de obtener experiencia en el manejo de esta medicación se realizó un trabajo abierto, prospectivo, para corroborar eficacia de ciclosporina en el tratamiento de la AR activa de comienzo reciente (1 a 5 años de diagnosticada).

## Materiales y métodos

Previa firma del consentimiento informado y aprobación por los correspondientes Comités de Ética Institucionales y ANMAT, se incluyeron 50 pacientes con AR (diagnosticada con criterios de ACR) en un estudio abierto de seis meses de tratamiento con cápsulas de cpm. Fueron elegidos para este estudio adultos de ambos sexos, con edad comprendida entre 16 y 65 años, estadios anatómicos y funcionales I a III de la clasificación de Steinbrocker y AR activa, definida como: ausencia de remisión de la enfermedad durante por lo menos 6 meses y por lo menos dos de las siguientes características). a) seis o más articulaciones sensibles o tumefactas, b) rigidez matutina de más de 45 minutos, c) eritrosedimentación mayor a 30 mm en la primera hora, y d) duración de la enfermedad menor de 5 años. Los criterios de exclusión fueron: tratamiento concomitante con otras drogas modificadoras de la enfermedad o terapia inmunosupresora (exceptuando los corticoides) dentro de los 2 meses previos a la inclusión, tratamiento con una droga experimental dentro de los 3 meses previos, estadios anatómicos o funcionales IV de la clasificación de Steinbrocker, trastornos de la función renal (proteinuria > 0.5 g/24 h o creatinina > 1.3 mg/dl), tratamiento concomitante con drogas nefrotóxicas, alteraciones de la función hepática, tales como: aumento de la bilirrubina, transaminasas, gamma GT o fosfatasa alcalina > 2

veces el límite superior normal, historia de hipertensión o de tratamiento antihipertensivo, historia de neoplasia, historia de epilepsia, abuso de alcohol o drogas, infección crónica, leucopenia (< 3 000), trombocitopenia (< 150 000), úlcera gastroduodenal activa, síndrome de malabsorción, embarazo o paciente no cooperador.

Todos los pacientes recibieron cpm en dosis de 3 mg/kg/día dividida en dos tomas. La máxima dosis permitida fue de 5 mg/kg/día, y con plan de reducción de dosis por efectos adversos de 0.5-1 mg/kg/día hasta normalización de los parámetros alterados y con visitas de control a las dos semanas. Se permitió conservar el tratamiento concomitante con esteroides durante el estudio, pero no el aumento de dosis (igual dosis a la inicial o reducción de la misma).

La evaluación de la evolución de la enfermedad se realizó de acuerdo a: duración de la rigidez matutina (minutos), dolor (escala analógica visual-EAV), evaluación funcional (cuestionario de evaluación: HAQ), evaluación articular (índice de Ritchie), laboratorio (eritrosedimentación, proteína C reactiva y factor reumatoideo), evaluación radiológica según los criterios de Larsen.

Los criterios de seguridad fueron: presión arterial, parámetros de función hepática y hematopoyética. La CsA se determinó con un inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA) automatizado, con anticuerpos monoclonales, el mismo se realiza en el analizador TDx de Abbot Laboratories, IL, USA.

Los pacientes fueron seguidos durante 6 meses con visitas semanales durante el primer quincena y luego mensuales ajustando la dosis de acuerdo a los parámetros de seguridad. Los valores de las variables en el inicio están consignados en la Tabla 1.

Análisis estadístico: Los datos usados para el análisis estadístico fueron ingresados dos veces, por operadores independientes en el programa Statistica. Los intervalos de confianza fueron calculados vía aproximación normal. Las medidas de análisis de eficacia estuvieron basadas en mediciones repetidas de análisis de la variancia, seguidas de comparaciones apareadas relativas a la línea de base. Se aplicaron el test t de Student para la significación de diferenciadas apareadas y el test de McNemar para la significación de los cambios, ambos bilaterales.

Un resultado fue considerado estadísticamente significativo si  $p < 0.05$ .

TABLA 1.- Estado inicial de la artritis reumatoidea en el total de pacientes ingresados

| Característica              | n  | Promedio | 95% CI         |
|-----------------------------|----|----------|----------------|
| Rigidez matutina            | 50 | 112.00   | (92.8, 131.12) |
| EAV                         | 50 | 7.44     | (7.1, 8.0)     |
| HAQ                         | 50 | 1.83     | (1.5, 2.2)     |
| Puntaje de Larsen           | 50 | 25.28    | (20.3, 30.3)   |
| Índice de Ritchie           | 50 | 24.92    | (21.7, 28.1)   |
| Puntaje de sensibilidad art | 50 | 14.26    | (13.0, 15.5)   |
| Puntaje de tumefacción      | 50 | 9.36     | (8.3, 10.4)    |

EAV: Escala analógica visual del dolor experimentado por el paciente durante las dos semanas previas a la línea de base.

## Resultados

De los 50 pacientes ingresados completaron el estudio 31. Abandonaron por evento adverso como única causa 6 pacientes (12%): mucositis (1), gastritis (1), hirsutismo (1), hipertensión (3). Hubo 3 abandonos por fracaso de tratamiento (6%), violaciones de protocolo (4%), escaso cumplimiento (2%) y retiro del consentimiento informado (14%). La edad media de los pacientes fue de 50 años y el 94% fueron mujeres.

Las dosis reales medias inicial y final de Neoral fueron 2.93 y 2.86 mg/kg/día, respectivamente. Durante el transcurso del estudio sólo se efectuaron ajustes mínimos, porque con las dosis utilizadas no se verificaron aumentos de la creatinina. La rigidez matutina y el dolor disminuyeron significativamente.

La mejoría se evidenció a las 4 semanas del tratamiento, por sendos descensos significativos del índice de Ritchie y del cuestionario HAQ. Otro tanto ocurrió con los puntajes de tumefacción y sensibilidad articular (Tabla 2).

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes de Larsen basales y los de finalización del tratamiento. Este hallazgo no puede ser interpretado como ausencia de progresión radiológica de la lesión

articular, ya que debemos considerar que el tiempo de seguimiento (6 meses) es muy corto para este tipo de evaluación (Tabla 3).

Se observó disminución significativa en el número de pacientes con positividad para el FR (factor reumatoideo) del 60% al 23% ( $p < 0.045$ ), no se evidenciaron cambios en la eritrosedimentación o PCR (proteína C reactiva).

En cuanto a los parámetros de seguridad no se observaron incrementos significativos del ácido úrico o la creatinina (Tabla 4).

En 13 de los 50 pacientes se encontró aumento de los niveles de presión arterial con respecto a la línea de base, pero sin alcanzar valores de hipertensión (inferiores a 135/85), seis pacientes desarrollaron hipertensión arterial leve controlable con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, de todos modos en tres de los pacientes el estudio fue discontinuado por la aparición de este efecto adverso (Tabla 5).

El monitoreo de las funciones hepática y hematopoyética no reveló hallazgos patológicos.

La tolerabilidad y la eficacia fueron evaluadas globalmente por el médico tratante como buena o muy buena en 70 y 68% respectivamente, según está referido en la Tabla 6.

TABLA 2.— Eficacia (aproximación vía carry-forward) de la ciclosporina para microemulsión en AR activa

| Parámetro                         | Promedio en la línea de base | Promedio al finalizar el estudio | SEM al finalizar el estudio | p       |
|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------|
| Rigidez matutina                  | 112.00                       | 63.20                            | 8.45                        | < 0.001 |
| EAV                               | 7.44                         | 4.60                             | 0.40                        | < 0.001 |
| HAQ                               | 1.83                         | 1.30                             | 0.20                        | = 0.044 |
| Índice de Ritchie                 | 24.92                        | 12.68                            | 1.63                        | < 0.001 |
| Puntaje de sensibilidad articular | 14.26                        | 8.96                             | 0.87                        | < 0.001 |
| Puntaje de tumefacción articular  | 9.36                         | 6.28                             | 0.60                        | < 0.001 |

TABLA 3.— Puntaje de Larsen

| Visita | n  | Promedio* | DS    | SEM  | 95% CI       |
|--------|----|-----------|-------|------|--------------|
| 2      | 50 | 25.28     | 17.52 | 2.48 | (20.3, 30.3) |
| 9      | 30 | 21.20     | 14.34 | 2.62 | (15.8, 26.6) |

DS: Desviación estándar. SEM. Error estándar de la media. \*  $p < 0.21$ .

TABLA 4.- Evolución de la creatinina y del ácido úrico

| Visita | Parámetro               | n  | Promedio | 95% CI         | R dosis | R <sup>2</sup> | p     |
|--------|-------------------------|----|----------|----------------|---------|----------------|-------|
| 2      | Creatinina (mg%)        | 50 | 1.24     | (0.6, 1.8)     | -       | -              |       |
|        | Ciclosporinemia (ng/ml) | -  | -        | -              | -       | -              | -     |
|        | Acido úrico (mg%)       | 50 | 3.50     | (3.2, 3.9)     | -       | -              |       |
| 3      | Creatinina              | 45 | 1.35     | (0.7, 2.0)     | 0.23    | 0.05           | 0.13  |
|        | Acido úrico             | 45 | 3.92     | (3.5, 4.3)     | 0.16    | 0.03           | 0.30  |
|        | Ciclosporinemia         | 44 | 145.55   | (123.8, 167.3) | 0.45    | 0.21           | 0.002 |
| 5      | Creatinina              | 40 | 1.17     | (0.5, 1.8)     | 0.00    | 0.00           | 0.60  |
|        | Acido úrico             | 40 | 3.80     | (3.4, 4.2)     | 0.30    | 0.09           | 0.06  |
|        | Ciclosporinemia         | 36 | 154.42   | (125.8, 183.0) | 0.48    | 0.23           | 0.003 |
| 7      | Creatinina              | 34 | 1.05     | (0.6, 1.5)     | 0.01    | 0.00           | 0.98  |
|        | Acido úrico             | 34 | 4.02     | (3.6, 4.4)     | 0.11    | 0.01           | 0.52  |
|        | Ciclosporinemia         | 33 | 166.57   | (126.5, 206.7) | 0.00    | 0.00           | 0.96  |
| 9      | Creatinina              | 30 | 1.15     | (0.6, 1.7)     | 0.02    | 0.00           | 0.59  |
|        | Acido úrico             | 30 | 4.40     | (4.0, 4.6)     | 0.07    | 0.01           | 0.69  |
|        | Ciclosporinemia         | 29 | 136.74   | (106.0, 167.4) | 0.25    | 0.06           | 0.19  |

R (Dosis): Coeficiente de correlación estimada entre el parámetro medido y la dosis de ciclosporina. R<sup>2</sup>: Coeficiente de determinación

TABLA 5.- Cambios cardiorrespiratorios

| Parámetro                                    | n  | Basal  | Visita 9 | t      | p    |
|--|----|--------|----------|--------|------|
| TAD (mm Hg)                                  | 31 | 79.03  | 80.65    | - 1.61 | 0.30 |
| TAS (mm Hg)                                  | 31 | 121.77 | 126.7    | - 2.49 | 0.02 |
| Frecuencia cardíaca (min <sup>-1</sup> )     | 31 | 76.61  | 81.10    | - 1.94 | 0.06 |
| Pulsos (min <sup>-1</sup> )                  | 31 | 76.74  | 81.10    | - 1.97 | 0.06 |
| Frecuencia respiratoria (min <sup>-1</sup> ) | 31 | 18.70  | 17.87    | 1.13   | 0.27 |

t: Test de student para observaciones apareadas. TAD: tensión arterial diastólica y TAS: tensión arterial sistólica

TABLA 6.- Evaluación de la tolerabilidad y eficacia

| Parámetro     | Rango | n  | %    | Promedio         | 95% CI   |
|---------------|-------|----|------|------------------|----------|
| Tolerabilidad | 0     | 3  | 6.0  | 2.35<br>(n = 49) | 2.1, 2.6 |
|               | 1     | 6  | 12.0 |                  |          |
|               | 2     | 11 | 22.0 |                  |          |
|               | 3     | 29 | 58.0 |                  |          |
|               | NE    | 1  | 2.0  |                  |          |
| Eficacia      | 0     | 6  | 12.0 | 2.08<br>(n = 48) | 1.8, 2.4 |
|               | 1     | 8  | 16.0 |                  |          |
|               | 2     | 10 | 20.0 |                  |          |
|               | 3     | 24 | 48.0 |                  |          |
|               | NE    | 2  | 4.0  |                  |          |

n: Porcentaje de pacientes que continuaron con la medicación después de la visita 9: 45% (14/31). (9: mala, 1: regular, 2: buena, 3: muy buena) NE: no evaluado

## Discusión

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica, en la mayoría de los casos progresiva, y en muchos de ellos, con rápido deterioro de la función<sup>6</sup>. Existe evidencia del control de los síntomas de esta enfermedad con el uso de ciclosporina<sup>7, 8</sup>. La mayoría de los estudios iniciales con ciclosporina son con dosis altas lo que llevó a un elevado porcentaje de discontinuación por efectos adversos, principalmente toxicidad renal e hipertensión arterial. La incorporación de la nueva formulación, una microemulsión con mejor perfil de absorción<sup>9</sup>, permite utilizar dosis más bajas de la medicación (3 mg/kg/día contra dosis superiores a 5 mg/kg/día con la formulación previa), se alcanza así eficacia<sup>10</sup> con menor incidencia de efectos adversos.

La tendencia actual es utilizar la ciclosporina en microemulsión para pacientes con AR que tienen enfermedad progresiva, pero de comienzo reciente, de modo de evitar lo antes posible el deterioro articular.

El objetivo de este estudio abierto, de seis meses de duración, fue comprobar la eficacia de la ciclosporina en microemulsión en un grupo de pacientes con AR activa (ACR) de menos de 5 años de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad. Los parámetros de eficacia fueron clínicos: mediciones de la inflamación como son el recuento de articulaciones inflamadas o el recuento de las articulaciones sensibles (índice de Ritchie), evaluación del dolor con una escala analógica visual, rigidez matutina, y cuestionario de calidad de vida (HAQ); radiológicos: el daño articular se evaluó con el Puntaje de Larsen; bioquímicos: PCR, VSG y FR; y la evaluación global de la eficacia clínica efectuada por el médico tratante y el paciente.

A los seis meses los pacientes presentaron una disminución estadísticamente significativa en las variables clínicas utilizadas para evaluar eficacia, lo que demuestra capacidad de control de los síntomas como el dolor, la tumefacción y la sensibilidad articular por parte de la medicación utilizada. Además la evolución del cuestionario de calidad de vida demuestra la traducción funcional de la disminución de los síntomas clínicos y la mejoría en la adaptación a la actividad para el paciente tratado. Es importante tener en cuenta que la mejoría se evidenció para la mayoría de los parámetros en las primeras cuatro semanas y se mantuvo a lo largo de los seis meses de observación. Además mantener la mejoría no requirió mayor aumento de la dosis, ya que se obtuvo a las 4 semanas con la dosis media inicial de 3 mg/kg/día.

La mejoría funcional y clínica no se acompañó de cambios bioquímicos, el único marcador que mostró cambios estadísticamente significativos fue el FR, este resultado fue no esperado ya que en otros trabajos se

observó modificación de la PCR. La falta de correlación entre la mejoría clínica y los marcadores de laboratorio ha sido informada en estudios previos<sup>11, 12</sup>.

El control de la enfermedad implica un efecto benéfico para la sinovitis inflamatoria lo que reduce el daño anatómico, mantiene o mejora la función, y mejora la enfermedad en el largo plazo. Entonces una de las maneras más representativas de evidenciar el control de la enfermedad sería con la evaluación radiológica.

El seguimiento de las lesiones radiológicas en este estudio fue efectuado con el índice de Larsen que a los seis meses no mostró variación estadísticamente significativa con la línea de base, y ello implicaría ausencia de progresión de la lesión articular, que en el contexto de este diseño no es significativa dado el carácter de abierto del estudio y de sólo seis meses de seguimiento, pero existen otros estudios a más largo plazo donde los hallazgos han sido similares y estadísticamente significativos<sup>13, 14</sup>.

La evaluación global del médico tratante fue buena para la tolerabilidad y eficacia en el 70 y 68% de los casos respectivamente. A pesar de ser una observación subjetiva, más aún en un estudio abierto, la misma ha demostrado ser válida como instrumento sensible para la evaluación de la respuesta al tratamiento<sup>11</sup>.

Los resultados sobre eficacia, en el diseño probado, han sido estadísticamente significativos tal como se señaló más arriba, pero lo más destacado es que quedó evidenciado el perfil de seguridad de la medicación que ha sido el factor limitante de su utilización hasta la llegada de la formulación en microemulsión.

La elevación de la tensión arterial sistólica, si bien fue estadísticamente significativa no llegó a niveles de hipertensión arterial sostenida, a excepción de seis casos (hubo 13 pacientes que presentaron registros aislados). En tres de los seis casos el médico tratante prefirió sacarlos del estudio y los otros tres controlaron la hipertensión con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. En cuanto a la creatinina no se produjo elevación significativa de la misma en ningún caso. Todo ello indica que durante el período del estudio y con el uso de la cpm en dosis bajas (3 mg/kg/día) y monitoreo adecuado no hay evidencia de nefrotoxicidad<sup>15, 16</sup>. Tampoco se registraron infecciones como evento adverso.

En conclusión, la ciclosporina para microemulsión, a dosis bajas, durante seis meses es una medicación eficaz en artritis reumatoidea activa, con rápida mejoría evidenciable de los síntomas (4 semanas), y además, cuando se realiza el monitoreo regular de la creatinina, como en el contexto de este estudio, no se observan manifestaciones de nefrotoxicidad, o de aparecer las mismas, pueden ser rápidamente controladas.

## Bibliografía

1. Ferraccioli GF, Della-Casa-Alberighi O, Marubini E, et al. Is the control of disease progression within our grasp? Review of the GRISAR Study (Gruppo Reumatologi Studio Artrite Reumatoide). *Br J Rheumatol* 1996; 35 (Suppl 2): S8-13.
2. Panayi GS, Tugwell P. The use of cyclosporin A microemulsion in rheumatoid arthritis: Conclusions of an international review. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 808-11.
3. Madhok R, Torley HI, Capell HA. A study of longterm efficacy and toxicity of Cyclosporine A in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1485-9.
4. Flipo RM, Emery P, Scott DGI et al. Safety and tolerability of conversion from stable Cyclosporine maintenance treatment to Cyclosporine Neoral in patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1263-9.
5. Mizushima Y, Amor B (eds). Autoimmunity, rheumatoid arthritis and cyclosporin A (ciclosporine) Canforth, Lancs, UK: Parthenon Publishing Group: 67-81, 1990. Long-term renal safety of Cyclosporin A (cyclosporin) in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases.
6. Kelley W, Harris ED, Shaun R, Sledge CB. Textbook of Rheumatology. Fourth edition, 1993.
7. Dougados M. Cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 1994; 12 (Suppl. 11): S75-S78.
8. Wells G, Tugwell P. Cyclosporine A in rheumatoid arthritis: overview of efficacy. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (Suppl 1): S51-S56.
9. Van den Borne BEMM, Landewe RBM, Goei The HS, Mattie H, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Relative bioavailability of a new oral form of cyclosporine A in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 172-6.
10. Cranney A, Tugwell P. The use of Neoral in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin NA* 1998; 24: 479-88.
11. Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. Which outcome measure should be used in Rheumatoid Arthritis clinical trials? *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1568-80.
12. Chang DM, Chiao SF. The clinical and immunological effects of cyclosporine A on patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Rheum* 1995; 14: 537-43.
13. Ferraccioli GF, Bambara LM, Ferraris M, et al. Effects of cyclosporin on joint damage in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15 (Suppl. 17): S83-9.
14. Zeidler HK, Kvein TK, Hannonen P, et al. Progression of joint damage in early active severe Rheumatoid Arthritis during 18 months of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 874-82.
15. Rodriguez F, Krayenbuehl JC, Harrison WB, et al. Renal biopsy finding and follow up of renal function in rheumatoid arthritis patients treated with Cyclosporine A. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1491-8.
16. Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M, Yocum D. US Consensus Guidelines for the use of cyclosporine A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1176-86.

-----

*Citas leídas en el Museo de Ciencias de Londres\**

### El anfiteatro anatómico de Padua en 1594

En 1594 se construyó el anfiteatro de anatomía de Padua, para el usufructo del gran anatomista Fabricius ab Acquapendente (1533-1619). (En este Museo) está la réplica a escala exacta del anfiteatro, que todavía existe en los viejos edificios de la escuela de medicina de la Universidad de Padua. Durante la mayor parte de los siglos XVI y XVII esta Escuela Médica era la más famosa del mundo. En el anfiteatro podían caber hasta 300 personas, ninguna a más de 30 pies de la mesa de disección. En 1600, el inglés William Harvey (1578-1657) viajó de Cambridge a Padua –como estudiante de medicina. Debe haber estado en ese anfiteatro mirando mientras el maestro supervisaba las disecciones. Esta manera práctica de enseñar anatomía estaba bien establecida en el currículum médico de aquél tiempo. Era una excelente preparación para el trabajo experimental de Harvey sobre la circulación de la sangre, publicado en 1628.

\* *Science Museum, Exhibition Road, London SW7 2DD*