

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL

SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA

CURSO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA

TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

CON ACIDO MICOFENOLICO ORAL

Dra. Suyapa Molina Martínez.

Profesor Titular del Curso: Dr. Ernesto Macotela Ruiz

México D.F. Febrero de 1977.

Vo Bo
Ernesto Macotela Ruiz



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA
CURSO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA

TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

CON ACIDO MICOFENOLICO ORAL

Dra. Suyapa Molina Martínez.

XM12

Responsable Titular del Curso: Dr. Ernesto Macotela Ruiz

México D.F. Febrero de 1977.

Vo Bo
Ernesto Macotela Ruiz

1010

TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS
CON ACIDO MICOFENOLICO ORAL.

I.- INTRODUCCION:

Dado que la psoriasis es un padecimiento crónico de la piel, poligénica, que se caracteriza por una hiperplasia y finalmente por el acortamiento del tiempo de renovación (turnover) de la epidermis (6,7,8,13); se han ensayado varios compuestos cuyo efecto benéfico se logra por su toxicidad ante los queratinocitos que produce disminución de la actividad de esta célula con la consiguiente interferencia en el movimiento de las células del epitelio (8,9).-Los tratamientos que han logrado este efecto son: locales con sustancias reductoras, la luz ultravioleta, la cura de Goeckerman y el empleo de las drogas antimetabólicas ó antimetabolitos administrados por vía local ó sistémica (5,11,12,13,19,20). Los más ampliamente utilizados son los antagonistas del ácido fólico y de la síntesis del DNA en la piel psoriática (8,9), tales como el methotrexate que ha sido la droga más frecuentemente utilizada por vía sistémica en el tratamiento de la psoriasis severa e incapacitante, (9,10).-Otras drogas utilizadas aunque de uso limitado, son la hidroxaurina, la azarabina y la mostaza nitrogenada, que como hemos indicado su toxicidad hace-

-que su uso sea restringido a un pequeño número de pacientes, la presentación frecuente de fenómenos colaterales indeseables ha sido objeto de publicaciones e investigaciones dirigidas a encontrar drogas que inhiban selectivamente la función epidermica.-Siguiendo esta línea se ha investigado recientemente el ácido micofenólico, (1,2,4,11,12,14,19,20).

La patogenia incierta de este padecimiento la a llevado a ser considerada no como una entidad clínica aislada, sino como el resultado de un proceso inespecífico que se asienta sobre un terreno genéticamente predispuesto.

Con el descubrimiento en los últimos años de los antígenos de histocompatibilidad (HL-A), se ha logrado clasificar algunos hechos en relación a la etiología del padecimiento.-Estos antígenos (HL-A) pertenecen a un sistema complejo que son detectados en los linfocitos de la sangre periférica, la presencia de algunos subgrupos de ellos se asocia a determinados padecimientos, lo que les confiere el carácter de indicadores de predisposición genética.-Así en la psoriasis se ha establecido que los sistemas HL-A 13 y HL-A 17 están importantemente aumentados y las personas aparentemente sanas que los portan tienen aproximadamente 5 veces más posibilidades de desarrollar el padecimiento que el resto de la población.-Es importante señalar - - que la asociación encontrada de estos antígenos con la psoriasis

-es en aquellos sujetos que inician la enfermedad en la segunda y tercera década de la vida (16,17).

Teniendo en cuenta que la artropatía psoriasica se presenta con mayor frecuencia en la psoriasis pustulosa así como el hecho de que en estos pacientes aparece el antígeno HL-A 27 , nos llevaría a reafirmar que las diferentes formas clínicas de la psoriasis tienen una patogenia especial, de donde la importancia de la detección de estos antígenos en los familiares de los pacientes con psoriasis (18).

Otras hipótesis respecto a la etiología de la psoriasis que se han propuesto van desde la psicológica como parte de un síndrome de adaptación hasta conceptos modernos en que se destaca la importancia de reacciones inmunológicas más ó menos complejas pasando por las teorías metabólicas, endocrinas e infecciosas (22,23,24,25,26).

II.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS DEL ACIDO MICOFENOLICO:

El ácido micofenólico es un ácido débil, derivado de la fermentación de Penicillium stoloniferum, que inhibe el crecimiento de algunos tumores animales por interferir en la síntesis del monofosfato de guanosina, compuesto purínico precursor del ARN y del ADN (2).

Cuando se administra por vía sistémica el ácido micofenólico es rápidamente convertido en el hígado en un compuesto inactivo: el glucoronato de ácido micofenólico, el cual no penetra las membranas celulares.

En los tejidos como los epitelios con gran actividad de la enzima Beta-glucoronidasa, este metabolito es hidrolizado para formar ácido micofenólico libre activo, por lo que ejerce un efecto localizado a estos sitios y en el caso de la psoriasis en la epidermis (2).

Los estudios toxicológicos que incluyen toxicidad crónica, efecto letal dominante y sobre las funciones de la reproducción no han mostrado efectos adversos (2).- Los estudios de farmacología en animales y en el hombre muestran que el ácido micofenólico es conjugado rápidamente a un glucoronido y excretado por la bilis, las heces, y la orina, con una vida media de 2 horas.

El ácido micofenólico ha sido probado en el tratamiento de pacientes con psoriasis (2,3), con resultados satisfactorios -- desde el punto de vista clínico y de reacciones secundarias -- del medicamento ya que como se menciona previamente, el ácido micofenólico tiene un efecto inhibitor de la actividad celular acelerada de la epidermis en los pacientes con psoriasis, muy especialmente en aquellos resistentes a los tratamientos con --

-vencionales: (reductores locales, corticoterapia, antimeta -
bolitos, luz ultravioleta, etc.).

III.-DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

Se planeó un estudio de seguridad abierto, en el que se -
incluyeron 13 pacientes adultos con edades entre los 24 y 70
años, con edad promedio de 47; todos del sexo masculino. - Todos -
con psoriasis de 3 a 16 años de evolución, resistentes a varios
tratamientos (methotrexate, corticoterapia sistémica y local, -
reductores, luz ultravioleta, cura de Goeckerman), provenientes
de la consulta externa del Servicio de Dermatología y Micología
Médica del Hospital General del C.M.N.

De los 13 pacientes estudiados 10 fueron catalogados como -
psoriasis en placas (74.8 %), 2 con psoriasis eritrodermica -
(15.3 %), 1 con psoriasis pustulosa y gutata (7.6 %).

Fueron excluidos del presente estudio:

- Las mujeres embarazadas y en etapa reproductiva.
- Los varones planeando fertilizar a su pareja.
- Los alcohólicos crónicos.
- Los pacientes expuestos a tóxicos químicos.
- Los pacientes con hepatopatías.
- Aquellos con enfermedades proliferativas malignas.

El objetivo del estudio fue conocer el resultado del tratamiento continuo y a largo plazo en pacientes crónicos con psoriasis, tratados con ácido micofenólico oral.

La dosis diaria inicial de 2,400 mgr. fue elevada de acuerdo a la respuesta, pero no más rápidamente que con un lapso semanal, según se expresa a continuación:

PRIMERA SEMANA.....2,400 mgr.
SEGUNDA SEMANA.....3,600 mgr.
TERCERA SEMANA.....4,800 mgr.
CUARTA SEMANA.....96 mgr/Kg.

El medicamento se administró en dos a tres tomas diarias, cada 8 ó 12 horas y en los casos con reacciones adversas a la droga, la dosis se redujo ó se suspendió temporalmente por 2 a 7 días hasta desaparición de los síntomas asociados.- El tratamiento se reinició con la dosis máxima tolerada hasta obtener mejoría, después la dosis se reajustó hasta la dosis de mantenimiento mínima ideal que se conservó y la cual varió de 1,200 a 1,600 mgr. diarios.- En caso de exacerbación la dosis fue elevada nuevamente a la dosis útil y solo se asociaron los medicamentos mínimos necesarios.

a) OBSERVACION CLINICA:

Los pacientes fueron observados periódicamente para evaluar la evolución clínica de la dermatosis, así como la toxicidad de

- la droga y la presencia de reacciones secundarias y su severidad, se investigaron aquellas en relación a epitelios en base a lo comentado previamente; entre ellas:

EN TUBO DIGESTIVO : ; nauseas, vómitos, disminución del apetito, distensión abdominal, diarrea, cólicos, aumento del peristaltismo, ardor anal.

DE LAS VIAS URINARIAS : urgencia ó frecuencia para la micción y disuria.

DEL SISTEMA NERVIOSO : debilidad, fatiga e insomnio.

DEL SISTEMA REPRODUCTOR : disminución en la producción de espermatozoides.

EN LA SANGRE : leucopenia, anemia y retraso en la coagulación.

La observación clínica se hizo cada semana hasta la octava, cada dos semanas hasta la 16 y posteriormente cada cuatro semanas hasta el momento actual.

Antes del tratamiento y en cada visita se hizo evaluación dermatológica por regiones, catalogada en porcentaje del 0 al 100 de acuerdo a su extensión, eritema, y descamación.-El grado de severidad se calificó del 0 al 6 de acuerdo al eritema, descamación, textura, prurito y fisuras (0= ausente; 1 = trazoz; 2 = media; 3 = media a moderada; 4 = moderada; 5 = modera -

-da a severa; 6 = severa).

A todos los pacientes se les practicó periódicamente examen oftalmológico completo, que comprendió: examen ocular externo, tonometría, lámpara de hendidura, fondo de ojo, agudeza visual y campimetría; además se les practicaron pruebas de laboratorio que incluyeron: Química sanguínea; (glucosa, urea, colesterol, bilirrubinas totales y fraccionadas, fosfatasa alcalina, dehidrogenasa láctica, transaminasa oxal acética, creatinina, proteínas totales y fraccionadas, fósforo, calcio y ácido úrico); examen general de orina; espermatozoidoscopia completa: (volumen, conteo de millones por ml, morfología y motilidad); biometría hemática completa: (conteo de glóbulos blancos y diferencial, glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, conteo de plaquetas).

IV.-RESULTADOS:

De los 13 pacientes estudiados, se encontró que 12, (92 %), conservaban mejoría notable de su dermatosis en un porcentaje que varió del 23 al 100 % con un promedio de 71.7 % al año de tratamiento.-En tres de ellos solo se apreciaron máculas pigmentadas residuales; la mejoría se logró mantener con la dosis mínima útil y asociada a pocos efectos colaterales, todos de carácter reversible al suspender temporalmente la droga. (cuadro 1).

Los exámenes de laboratorio y el exámen oftalmológico practicados se encontraron dentro de la normalidad menos en el caso 3 en el que se detectó oligospermia transitoria y en paciente número 8 que había recibido tratamientos múltiples previos al estudio a base de corticosteroides sistémicos durante 36 meses, con los efectos colaterales del mismo (cushing, diabetes esteroidea y un estado eritrodermico de 2 años de evolución), falleció 4 semanas despues de iniciado el tratamiento por coccidiomicosis diseminada. (Cuadro 2).

V.- DISCUSION.

Con los resultados obtenidos de nuestro estudio podemos mencionar que el acido micofenólico es otro compuesto de utilidad en el tratamiento de la psoriasis resistente a los tratamientos convencionales y con pocos efectos colaterales al descontinuar se transitoriamente el mismo.

De los efectos colaterales que más frecuentemente se observaron predominaron las manifestaciones gastrointestinales como el ardor anal, el hiperperistaltismo con diarrea que se corrigieron facilmente con la administración de difenoxilato con homatropina.

En ninguno de los pacientes encontramos asociación con pade -

-cimientos virales del tipo herpes zona, influenza, etc, reportados previamente en las comunicaciones internas entre los investigadores de esta substancia.

VI.-RESUMEN:

Se estudiarón 13 pacientes adultos, del sexo masculino, con edades entre los 24 y 70 años, con diagnóstico de psoriasis de evolución crónica, resistente a todos los tratamientos convencionales; de ellos 10 tenían diagnóstico de psoriasis en placas, 2 con eritrodermia psoriasica y 1 con psoriasis pustulosa y gutata.-Se inició tratamiento con ácido micofenólico oral, con una dosis diaria de 2,400 mgr, la cual se aumentó de acuerdo a la respuesta obtenida.-Se practicó evaluación clínica periódica desde el punto de vista dermatológico, de laboratorio y a nivel de epitelios para valorar los efectos colaterales de la droga.-De los 13 pacientes estudiados se encontró que 12 conservaban mejoría notable de su dermatosis al año de tratamiento continuo, la cual se logró mantener con la dosis mínima útil y asociada a pocos efectos colaterales, todos de carácter reversible al discontinuar temporalmente la droga.

CUADRO No 1

TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS CON ACIDO MICOFENOLICO

EVALUACION CLINICA

SEVERIDAD (TOTAL DE 0 A 108)

PACIENTE	SEVERIDAD AL INICIO	SEVERIDAD AL AÑO	% DE MEJORIA
001	71	20	70
002	19	4	78
003	48	13	72.9
004	47	36	23
005	23	11	50
006	50	4	92
* 007	46	7	85
008	56	-+	-
009	22	0	100
010	81	8	90
011	31	0	100
012	16	0	100
013	30	7	75

+ PACIENTE FALLECIO A LAS 4 SEMANAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO POR COCCIDIOIDOMICOSIS.

TRATAMIENTO DE PSORIASIS CON ACIDO MICOFENOLICO ORAL

DATOS DE LABORATORIO Y DEL EXAMEN OFTALMOLOGICO

PACIENTE	BH Y PLAQUETAS	Q.S.	E.G.O.	ESPERMATOBIOSCOPIA	OFTALMOLOGICO
001	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.
002	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.
003	Nl.	Nl.	Nl.	OLIGOSPERMIA	Nl.
004	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.
005	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.
006	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.
007	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.
008	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.
009	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.
010	Nl.	Nl.	Nl.	—	Nl.
011	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.
012	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.
013	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.	Nl.*

* Nl.= normal.

— = dificultades técnicas.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Creo, R. y Bull, F.H.: Cirrhosis associated with methotrexate treatment of psoriasis. J.A.M.A. 206:1515-1520, 1968.
- 2) Informacion para investigadores científicos. Eli Lilly co. Indiana, EE.UU. (Preparado por Lin Jones, E.).
- 3) Johnson, I.S. : Pharmaceuticals containing Mycophenolic acid for treatment of psoriasis, Chen. Abstr. 77:92853, 1972.
- 4) Martin, J.H.; Gordon, M. y Wallace, R.: Methotrexate in psoriasis.-Precipitation of gout. Arch. Derm. 96:431-436, 1967.
- 5) Rees, R.E.; Bennet, J.H.; Maibach, H.I. y Arnold, H. : Methotrexate for psoriasis.- Arch. Derm. 92:2-11, 1967.
- 6) Weinstein, G.D. y Van Scott, E.J. : Autoradiographic analysis of turnover times of normal and psoriatic epidermis.- J. Invest. Derm. 45:257-262, 1963.
- 7) Weinstein, G.D. y Frost, P. : Abnormal cell proliferation in psoriasis.- J. Invest. Derm. 50:254-259, 1968.
- 8) T.B. Fitzpatrick, M.D. Ph.D.; Eugene J. Van Scott, M.D.; and Eugene M. Farber, M.D. : Psoriasis. Dermatology in General Medicine. Pag. 219-229. 1973.
- 9) Gerald D. Weinstein, M.D.; Jerry L. McGullough, Ph.D. : Effects of methotrexate esters on normal and psoriatic skin. Arch.-Dermatol. 111:471-475, 1975.
- 10) Paul R. Bergstresser, M.D.; Susan, H. Schreiber; Gerald D. Weinstein, M.D. : Systemic chemotherapy for psoriasis. Arch. Derm. 112: 977-981, 1976.

- 11) David M. Pariser, M.D.; Richard C. Childers, M.D.; Paul Kechijian, M.D.; Kenneth M. Halprin, M.D.; Richard Taylor, M.D. : Intravenous desensitization to mechlorethamine in patients with psoriasis. Arch. Derm. 112:1113-1114, 1976.
- 12) Thomas S. Breza, M.D.; Paul Kechijian, M.D.; Richard Taylor, M.D.; Mechlorethamine in psoriasis. Arch. Derm. 111:1438-1439, 1975.
- 13) Kays H. Kaidbey, M.D.; John W. Petrozzi, M.D.; Albert M. Kligman, M.D., Ph.D. : Topical colchicine therapy for recalcitrant psoriasis. Arch. Derm. 111:33-36, 1976.
- 14) Robert F. Clark, M.D.; Edmund R. Clement, M.D. : Double-blind comparison of halcinonide and betamethasone valerate.-Use with occlusive dressing in psoriasis treatment. Arch. Derm. 111:731-733, 1975.
- 15) E. Young and J.C. Van Der Leun. : Treatment of psoriasis with long wave ultraviolet light. Dermatologica 150:352 - 354, 1975.
- 16) J. Seignalet; J. Clot; J.J. Guilhou; F. Duntze; J. Maynadier y M. Robinet Levy, : HL-A antigens and some immunologic parameters in psoriasis. Tissue antigens, 4:59-68, 1974.
- 17) A. Sevejgard; L. Staub Neilsen; E. Sevejgard; F. Kissmeyer-Nielsen and H. Zacharie, : HL-A in psoriasis vulgaris and in pustular psoriasis population and family studies. Br. J. Dermatol. 91:145-153, 1974.
- 18) D.A. Brewerton; Maeve Caffrey; Anne Nicholls; D. Walters and; HL-A 27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. Lancet. 1:956-958, 1974.
- 19) Herchel S. Zackheim, M.D. : Treatment of psoriasis with 6-aminonicotinamide. Arch. Derm. 111:880-882, 1975.

- 20) Kays H. Kaidbey, M.D.; John W. Petrozzi, M.D.; Albert M. - Kligman, M.D.; Treatment of psoriasis with topically applied tretinoin and steroid ointment. Arch. Derm. 111:1001-1003, 1975.
- 21) Rita A. Keefer, M.D.; Henry H. Roenigk, jr, M.D.; William A. Hawk, M.D. : Azarabine therapy for psoriasis.-Evaluation of potential effects on the liver and other organ systems. Arch. Derm. 111:853-856, 1975.
- 22) Gans, O.: Some observations on pathogenesis of psoriasis. - Arch. Derm. 66:598, 1952.
- 23) Herdustan, C.G.: On the in vitro metabolism of labeled glucosylated in normal and psoriatic skin slices. Acta dermato-Venerologica. 42:Supl.47, Estocolmo, 1962.
- 24) Horrlind, R.A.: Contribution to the problem of the etiology and pathogenesis of psoriasis. Acta Dermat. Vener. 28:571, 1948.
- 25) Bolgest, J.D. y Soulé, J. : Theoric psychogene du psoriasis - hypotheses, arguments cliniques. Sem. Hop. Paris 22:1261, 1955.
- 26) Sabatini, C., Marciangelo, P.M.: Risultati dell'impiego del test di Rascharch in soggetti psoriasici. Rass. Derm. Sif. 6:37, 1953.
- 27) Klaus Wolff, MD; T.B. Fitzpatrick, MD, PhD; J.A. Parrish, MD; F. Gschnait, MD; M.A. Pathak, MB, PhD.: Photochemotherapy for psoriasis - with orally administered methoxsalen. Arch. Derm. 112:943-950, 1976.
- 28) Albert R. Marsico, MD; William H. Eaglstein, MD; Gerald D. Weinstein, MD. : Ultraviolet light and tar in the Goeckerman treatment of psoriasis. Arch. Derm. 112:1249-1250, 1976.