

USO DEL MICOFENOLATO DE MOFETIL (MMF) EN ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

The use of mycophenolate mofetil in dermatology diseases

Cándido Ulises Mejía Padilla,¹ María del Pilar Alemán Paredes²

¹ Médico internista y dermatólogo, Facultad de Medicina, Universidad Católica, Campus San Pedro y San Pablo, Honduras.

Consulta externa Hospital Mario Catarino Rivas, San Pedro Sula, Honduras.

² Médico general, Universidad Católica de Honduras, Campus San Pedro y San Pablo, Honduras.

RESUMEN. Antecedentes: El ácido micofenólico (AMF) es una droga inmunosupresora que se administra como prodroga micofenolato mofetil (MMF) que ha sido usada en la prevención de rechazo en pacientes que se han realizado un trasplante de órgano. Actualmente se utiliza como opción terapéutica “*off-label*” en diversas patologías dermatológicas como la psoriasis, dermatitis atópica, colagenopatías, enfermedades ampollares, entre otras, debido a sus potentes efectos antiinflamatorios; actuando solamente sobre la proliferación de linfocitos. **Fuentes.** Se revisaron artículos recientes acerca del uso del micofenolato mofetil en enfermedades dermatológicas. **Desarrollo.** El micofenolato mofetil es un inmunosupresor de última generación de uso muy específico, por lo que su perfil toxicológico es más bajo que el resto de inmunosupresores. Su uso en el campo de la dermatología ha sido limitado debido a la falta de estudios controlados, pero ya en la práctica consideramos que es un fármaco con un buen potencial terapéutico y nos ayuda a minimizar el uso de corticosteroides. **Conclusiones.** El Micofenolato de Mofetil es una buena opción terapéutica en el tratamiento de enfermedades inflamatorias en dermatología y aunque su uso hasta los momentos sea “*off-label*”, tiene un buen perfil de seguridad y buena tolerancia. **Palabras clave.** Ácido micofenólico, agentes inmunosupresores, fármacos dermatológicos.

INTRODUCCIÓN

El mofetil micofenolato (MMF) es una prodroga del ácido micofenólico (AMF), con mayor biodisponibilidad y eficacia y menos efectos adversos gastrointestinales.

Surge, en dermatología como fármaco de indicación “*off-label*” para el tratamiento de condiciones inflamatorias mediadas por mecanismos de autoinmunidad como psoriasis, enfermedades ampollares autoinmunes, dermatitides y conectivopatías. Sin embargo, no existen estudios randomizados, controlados que investiguen con rigor su eficacia, seguridad y tolerancia en el área de la dermatología.¹

La importancia del uso de fármacos inmunosupresores en las enfermedades reumatológicas y dermatológicas reside en la interferencia de la cascada de inflamación.

Así tenemos a las citotóxicas como la ciclofosfamida, metotrexato, y azatiopina; los que inhiben la proliferación y función de linfocitos como la ciclosporina y el tacrolimus; y la inhibición de síntesis de nucleótidos como el micofenolato y leflunemida.

El AMF es una droga inmunosupresora que se administra como prodroga micofenolato mofetil que ha demostrado una prolongada sobrevida en modelos animales y ha sido usada en prevención de rechazo en pacientes que se han realizado un trasplante de órgano.²

El AMF es un agente aislado de un cultivo de penicillium en 1898. Sin embargo no fue hasta la década de los 70 que

comenzaron a estudiarse sus propiedades inmunosupresoras.^{1,2} Es el principal metabolito de micofenolato de mofetil.

El MMF es un pro fármaco del ácido micofenólico, un inmunosupresor de última generación, de uso muy específico. Inhibe la síntesis de guanosina, de novo del penicillium stoloniferum.

El MMF se metaboliza por las enzimas esterases del plasma a ácido micofenólico, y luego en el hígado a glucoronido de ácido micofenólico y es excretado por el riñón.

La farmacocinética del ácido micofenólico, ha sido extensamente estudiada en voluntarios sanos, y pacientes transplantados.

La vida media de eliminación en voluntarios sanos es 12.5 +/- 5.7 horas.

Mecanismo de acción

El ácido micofenólico inhibe la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir de forma más competitiva, la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa.

Impidiendo la proliferación de linfocitos y la formación de moléculas de adhesión en respuesta a un estímulo antigénico o mitogénico.³ (figura 1 y 2)

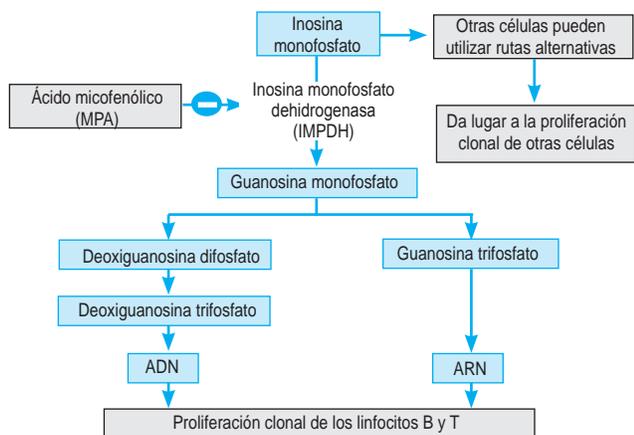
En comparación con otros fármacos inmunosupresores, el MMF presenta la ventaja de bloquear las respuestas secundarias, de los anticuerpos moduladas por las células b de memoria.

Además, a diferencia de la azatiopina y del metotrexato que tienen un efecto no selectivo, sobre la síntesis del ADN en todo tipo de células, el MMF actúa solamente sobre la proliferación de linfocitos.

Recibido para publicación 11/2015, aceptado 02/2016

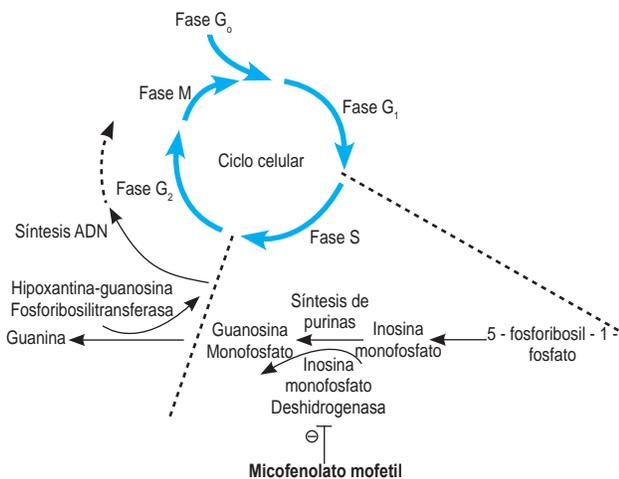
Dirección para correspondencia: Dr. Cándido Ulises Mejía Padilla
Correo electrónico: doctorcandidomejia@hotmail.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.



El MPA es un inhibidor potente y selectivo de la IMPDH y, por tanto, un potente inhibidor de la proliferación de los linfocitos B y T.

Figura 1. Mecanismo de acción del ácido micofenólico (MPA).



Mecanismo de acción del micofenolato mofetil
Opiniones de Expertos en medicina molecular © 2000 Cambridge University Press

Figura 2. Mecanismo de acción Micofenolato de Mofetil (MMF).

Farmacocinética

Se administra por vía oral o intravenosa. Las concentraciones máximas de ácido micofenólico después de la administración oral aparecen a los 36-42 minutos. La biodisponibilidad absoluta es de 94% aunque la presencia de alimento en el estómago reduce la absorción en un 40%.

Aproximadamente el 90% de una dosis única es recuperado en la orina de las heces en forma de glucuronido. Los pacientes con insuficiencia renal muestran un aumento del 50% de las concentraciones del ácido micofenólico mientras que el glucuronido aumenta entre 3 y 6 veces.⁴

Indicaciones

La indicación más conocida es la profilaxis de rechazo agudo de trasplante renal, cardíaco y hepático, asociada habitualmente a ciclosporina y esteroides.⁴

MMF es eficaz para el tratamiento de numerosas enfermedades dermatológicas Inflammatorias como monoterapia o

combinado con esteroides sistémicos y, también, en afecciones cutáneas autoinmunes.⁵ (cuadro 1)

Su uso en el campo de la dermatología ha sido limitado debido a la falta de estudios controlados, pero ya en la práctica consideramos que es un fármaco con un buen potencial terapéutico y nos ayuda a minimizar el uso de corticosteroides.⁵

El uso de MMF es el coadyuvante de primera línea en el tratamiento del Pénfigo Vulgar, y Pénfigo Foliáceo.⁶

Hay múltiples reportes que el MMF es efectivo en combinación con altas dosis de corticoides sistémicos o como monoterapia.⁸

Sin embargo, si se usa como monoterapia, al menos por un periodo corto de tiempo ofrece la ventaja de menos efectos secundarios que en combinación con terapia inmunosupresiva.⁹

Su asociación con ciclosporina en el tratamiento de la psoriasis permite mejorar el control de la enfermedad a dosis más bajas en pacientes escasamente respondedores.¹¹

En las lesiones de dermatitis atópica existe un incremento de linfocitos T y B cuya respuesta proliferativa es bloqueada por el MMF.

Distintas experiencias muestran que la administración de MMF 2 g/día x 12 semanas o 30 días, produjo una mejoría significativa del Scoring Atopic Dermatitis index (Índice de severidad-SCORAD) (68% al 74%). Estos resultados se asemejan a los obtenidos con ciclosporina en estudios controlados con placebo.¹²

Cuadro 1. Condiciones dermatológicas tratadas con Micofenolato de Mofetil (MMF).

Condiciones dermatológicas tratadas con MMF

- Psoriasis
- Enfermedades ampollares autoinmunes
- Penfigoide ampollar o cicatrizal
- Epidermolisis bullosa adquirida
- Pénfigo paraneoplásico, foliáceo y vulgar

Dermatitis

- Actínica
- Atópica
- Dishidrótica

Conectivopatías

- Dermatomiositis
- Lupus eritematoso
- Esclerodermia

Vasculitis: Churg–Strauss; urticaria hipocomplementémica; poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener
Enfermedad injerto contra huésped

Otras

- Crohn cutánea
- Eritema multiforme
- Eritema nodoso
- Lepra
- Líquen plano
- Paniculitis nodular recidivante idiopática
- Sarcoidosis

Schanz y colaboradores publican la mejoría completa de lesiones de lupus eritematoso cutáneo subagudo en una mujer de 53 años y en un hombre de 60, ambos con lesiones extensas en tronco que no habían respondido adecuadamente a aza-tioprina, antimaláricos y corticoesteroides o se habían tornado resistentes y en quienes ya se habían producido importantes efectos adversos (psicosis corticoide en una y osteoporosis en el otro). En ambos la administración de MMF, 2 g/día, logró la desaparición de las lesiones anulares en pocas semanas.^{13, 14}

Edge y col.⁴⁴, realizaron un estudio retrospectivo a rótulo abierto en 12 pacientes con lesiones cutáneas recalcitrantes de dermatomiositis, con mala respuesta o intolerancia a los corticoides y/o inmunosupresores, quienes recibieron MMF 1-2 g diarios divididos en dos dosis; en ausencia de respuesta y efectos tóxicos, la dosis fue incrementada (2 - 3g diarios). Cuatro de los pacientes sólo recibieron MMF, los otros fueron reduciendo otras medicaciones a medida que mejoraban tras la adición del MMF.¹⁵

Diez de los 12 pacientes experimentaron mejoría tanto de las lesiones cutáneas como de los síntomas musculares en el término de 4 a 8 semanas del inicio de MMF.^{12,16}

El MMF ha demostrado una potencial utilidad en el tratamiento de las miositis resistentes, si bien se han descrito ya casos de procesos linfoproliferativos en relación con su administración.¹⁷

El MMF se usó en Pioderma Gangrenoso peristomal y otros casos refractarios. Se reportó un caso de sepsis estafilococcica y por pseudomonas en un paciente con Pioderma gangrenoso tratado con MMF.¹⁸⁻⁰

La eficacia es al menos comparable a la de otros inmunosupresores con la ventaja de que carece de toxicidad renal y hepática.

Ello alienta a proseguir las investigaciones en protocolos randomizados, controlados.¹⁴

Posología

La dosis habitual es entre 1-2 g/día. En ancianos se debe reducir la dosis a 0,5 g/12 horas.

En niños entre 2-18 años hay poca experiencia y se ha empleado a dosis de 600 mg/m², 2 veces al día.

En niños menores de 2 años no se recomienda.

En pacientes con disfunción renal (filtración menor de 25 ml/min) la dosis máxima no debe exceder los 2 gramos diarios.⁷

Efectos secundarios

Síntomas digestivos

Dolor abdominal, diarreas, dispepsia, anorexia, gingivitis, úlceras orales.

Hipertensión, edemas, dolor torácico, hipotensión, taquicardia.

Infecciones asociadas a inmunodepresión:

Neumonía, sepsis, citomegalovirus, micosis, ITU.

Reacciones de hipersensibilidad, erupción cutánea.

Síndrome miccional, hematuria, necrosis tubular.

Disnea, tos, irritación faríngea.

Leucocitosis, leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Hiperglucemia, hiperlipidemia, trastornos hidroelectrolíticos.

Elevación de transaminasas.

Riesgo de síndromes linfoproliferativos a medio/largo plazo.²¹

Sin embargo, la frecuencia de estas patologías no aumenta con el tiempo y, en los trasplantados de riñón la incidencia a los tres años es igual que la incidencia a un año.¹⁰

Como otros inmunosupresores, después de un año de tratamiento, el micofenolatofetilo ocasiona en el 0.4-1% de los pacientes linfomas o desórdenes linfoproliferativos.

También se han comunicado otras enfermedades malignas: así el carcinoma de piel (no melanoma) aparece en el 1.6-4.2% de los casos y otras neoplasias en el 0.7-2.1% de los casos.^{2,21}

Sus efectos adversos más frecuentes son intestinales.¹¹

Se sugiere una evaluación clínica por signos de infección y un monitoreo periódico del conteo de células sanguíneas ya que es un componente importante en el seguimiento del paciente tratado con MMF.²¹

Contraindicaciones y advertencia

El micofenolatofetilo se debe utilizar con precaución en pacientes con una enfermedad digestiva activa. Está contraindicado en los pacientes con úlcera péptica.

En los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 25 ml/min) o insuficiencia renal.

En los pacientes con trasplante renal no se deben administrar dosis superiores de 1 g dos veces al día después del trasplante, mientras que el CrCl < 25 ml/min.^{1,2,21}

En el embarazo no se han realizado estudios adecuados, y bien controlados en humanos. Sin embargo, en modelos animales se han visto malformaciones por lo que se recomienda utilizar dos métodos simultáneos de control de embarazo antes, durante y hasta 6 semanas después de discontinuar el tratamiento con MMF.²²

En los modelos animales se ha visto que el MMF se distribuye a la leche, por lo que se recomienda suspender la lactancia, mientras se utilice este medicamento.²²

Interacciones

Aciclovir o ganclovir: aumenta su concentración en pacientes con insuficiencia renal.

Antiácidos que contengan hidróxido de aluminio o magnesio disminuye la absorción del MMF.

La Colestiramina disminuye la concentración plasmática del MMF debido a una interrupción de la recirculación enterohepática causada por la unión del glucuronido del AMF a la colestiramina.^{22,23}

Los medicamentos que alteren la flora gastrointestinal interrumpen la circulación enterohepática o puede interferir con el hidrólisis del glucuronido del AMF, resultando en una disminución en su absorción.

El uso conjunto con otros inmunosupresores, puede aumentar el riesgo de presentar linfomas, u otros tumores malignos de la piel. O aumentar la susceptibilidad de infecciones.

Probenecid o medicamentos excretados por secreción tubular: Elprobenecid puede inhibir la secreción tubular renal, aumentando las concentraciones plasmáticas, de los metabolitos del MMF. De la misma manera los medicamentos que se excretan por esta vía, pueden competir con el glucuronido del AMF para su eliminación, produciéndose elevaciones de las concentraciones plasmáticas de ambas especies.^{23,24}

CONCLUSIONES

La ausencia de estudios randomizados a gran escala en otras patologías hace que su uso no cuente con la aprobación

expresa de la FDA de modo que la prescripción es *off-label*. Sin embargo, su perfil de seguridad es bueno.

Sus efectos neuro, hepato y nefrotóxicos son menores comprados con los de otros inmunosupresores. Además, nos permite minimizar el uso de corticosteroides al ser una buena terapia alternativa, evitando los riesgos por su uso a largo plazo.

Cuando se usa como monoterapia existe menos riesgo de efectos adversos.

El MMF es una buena opción terapéutica en pacientes con dermatosis de tipo ampollar, psoriasis, colagenopatías y dermatitis atópica entre otros.

REFERENCIAS

- Orvis AK1, Wesson SK, Breza TS Jr, Church AA, Mitchell CL, Watkins SW. Mycophenolatemofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):183-99
- Mydlarski PR1. Mycophenolatemofetil: a dermatologic perspective. *Skin Therapy Lett*. 2005 Apr;10(3):1-6.
- Geilen CC1, Orfanos-Boeckel H, Offermann G, Orfanos CE. *Hautarzt*. 2000 Feb;51(2):63-9
- Nousari HC1, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, Orlinsky D, Anhalt GJ. Mycophenolatemofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Feb;40(2 Pt 1):265-8.
- Powell AM1, Albert S, Al Fares S, Harman KE, Setterfield J, Bhogal B, Black MM. "An evaluation of the usefulness of mycophenolatemofetil in pemphigus. *Br J Dermatol*. 2003 Jul;149(1):138-45.
- Doukaki S1, Platamone A, Alaimo R, Bongiorno MR. "Mycophenolatemofetil and enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus." *J Dermatolog Treat*. 2015 Feb;26(1):67-72. doi: 3109/09546634.2014.880395. Epub 2014 Feb 13.
- Zwerner J1, Fiorentino D. Mycophenolatemofetil. *Dermatol Ther*. 2007 Jul-Aug;20(4):229-38.
- Koga H1, Ishii N, Hamada T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. "Successful treatment with mycophenolatemofetil of four Japanese patients with pemphigus vulgaris." *Eur J Dermatol*. 2010 Jul-Aug;20(4):472-5. doi: 10.1684/ejd.2010.0966. Epub 2010 Apr 20.
- Grundmann-Kollmann M1, Korting HC, Behrens S, Kaskel P, Leiter U, Krähn G, Kerscher M, Peter RU. "Mycophenolatemofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases." *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jun;40(6 Pt 1):957-60.
- Doukaki S1, Pistone G, Aricò M, Bongiorno MR. "Pharmacokinetic evaluation of mycophenolatemofetil for pemphigus." *Expert Opin Drug Metab-Toxicol*. 2011 Feb;7(2):237-44. doi: 1517/17425255.2011.542149. Epub 2010 Dec 31.
- Cornejo-Mir J, Moreno JC, Camacho F. *Psoriasis II. Tratado de Dermatología*. Barcelona: OCEANO 2012. p. 200.
- Prof. Dr. M. Allevato, Dra. L. Donatti. *Act Terap Dermatol* 2006; 29: 222
- Schanz S, Ulmer A, Rassner G, Fierlbeck G. Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolatemofetil. *Br J Dermatol* 2002 Jul; 147(1):174-8
- Liu V, Mackool BT. Mycophenolate in dermatology. *J Dermatolog. Treat*. 2003 Dec;14(4): 203-11
- Edge J, Outland J.D y col. Mycophenolate Mofetil as an Effective Corticosteroid-Sparing Therapy for Recalcitrant Dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 2006; 142:65-69.
- Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F; Henning Boehncke W, Kaufmann, R; Zollner, T. Mycophenolate Mofetil Is Effective in the Treatment of Atopic Dermatitis. *J Dermatol*. 2001; vol 137. No7
- V. Chaudhry, D.R. Cornblath, J.W. Griffin, R. O'Brien, D.B. Drachman. Mycophenolatemofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology*, 56 (2001), pp. 94-96
- Daniels NH, Callen JP. Mycophenolate 8. mofetil is a effective treatment for per-istomalpyodermagangrenosum. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1427-1429.
- Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomalpyodermagangrenosum. *JAMA* 2000; 284: 1546-1548.
- Lee MR, Cooper AJ: Mycophenolatemofetil in pyodermagangrenosum. *J Dermatol Treatm* 2004, 15:303-307.
- Del Rosso J, Park H: The Emergence of Mycophenolate Mofetil in Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011 Jan; 4(1): 18-27.
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 22nd Edition, Vol. I., Eds, Micromedex, Inc, Taunton, Massachusetts, USA., 2002, p. 2105-2107.
- "USD DI, "Advise for the Patient", 22nd Edition, Vol. II, Eds, Micromedex, Inc, Taunton, Massachusetts, USA, 2002, p 1123-1124.
- "AHSF Drug Information", Gerald K. McEvoy, Eds. The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, U.S.A., 2002, p. 3685-3692.

ABSTRACT. Background. The mycophenolic acid (MPA) is an immunosuppressive agent that is administered as mycophenolate mofetil (MMF), a prodrug, and that has been used in the prevention of transplant organ rejection. Recently it's used as an off-label therapeutic option in many dermatology diseases such as psoriasis, atopic dermatitis, connective tissue disorder, autoimmune blistering disorder, and other inflammatory skin conditions because of its anti-inflammatory effects, acting only in the proliferation of lymphocytes. **Methods.** Some recent articles about the use of mycophenolate mofetil in dermatology diseases were reviewed. **Development.** Mycophenolate mofetil is a new generation immunosuppressant of very specific use, so its toxicology profile is lower than the rest of immunosuppressive drugs. Its use in dermatology has been limited because of the lack of control trials, but in practice we consider it is a drug with a very good therapeutic potential and helps us diminish the use of corticosteroids. **Conclusions.** Mycophenolate Mofetil (MMF) is a good therapeutic option in the treatment of inflammatory diseases in dermatology, even though its use has been off-label, it's a very secure profile and good tolerance.

Keywords. Mycophenolate Acid, immunosuppressant agents, dermatology drugs.