



# MOFETIL MICOFENOLATO

**Prof. Dr. Miguel A. Allevato, Dra. Lucila B. Donatti**

El mofetil micofenolato, en la última década ha subido varios peldaños en la búsqueda de su lugar dentro del arsenal terapéutico dermatológico, dada su característica de agente inmunosupresor ahorrador de corticoesteroides. Está aprobado para el mantenimiento del trasplante de órganos, pero ha mostrado su utilidad en diversas enfermedades dermatológicas en especial en las ampollares, pénfigo y penfigoide, pero también en psoriasis, dermatitis atópica, algunas eccemas y conectivopatías como lupus eritematoso cutáneo y dermatomiositis.

**E**l mofetil micofenolato, en la última década ha subido varios peldaños en la búsqueda de su lugar dentro del arsenal terapéutico dermatológico, dada su característica de agente inmunosupresor ahorrador de corticoesteroides. El mofetil micofenolato (MMF) es el éster del ácido micofenólico, un ácido orgánico débil, liposoluble, derivado del hongo *Penicillium stoloniferum*.<sup>1</sup> El uso del ácido micofenólico está limitado por sus efectos adversos, en especial gastrointestinales y su posible carcinogenicidad; el MMF es superior a aquel por su mayor biodisponibilidad y menores reacciones adversas.<sup>2</sup>

Mofetil micofenolato, piedra angular de los tratamientos inmunodepresores de poca toxicidad, comenzó a administrarse en 1995, como elemento fundamental

del tratamiento inmunodepresor de mantenimiento en trasplantados renales y posteriormente para prevenir el rechazo del injerto cardíaco, hepático y renal en niños. En la actualidad la FDA aprueba su indicación en pacientes trasplantados con el objetivo de prevenir el rechazo y se lo usa en terapias combinadas con corticoides y ciclosporina.

En dermatología MMF ha mostrado ser de valor en el tratamiento de enfermedades inmunoampollares, incluyendo pénfigo vulgar, foliáceo, penfigoide ampollar y cicatrizal, dermatosis a Ig A lineal, pénfigo paraneoplásico, epidermolisis ampollar; y otras condiciones tales como psoriasis, pioderma gangrenoso, dermatitis atópica, eccema dishidrosiforme, sarcoidosis, vasculitis, lupus eritematoso, dermatomiositis, liquen plano.<sup>1,2</sup>

## Características farmacológicas

El MMF al ingresar al organismo por vía oral o intravenosa se transforma, por hidrólisis, en forma rápida en el principio activo ácido micofenólico (MPA) en un proceso de metabolización presistémica completa. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une en un 97% a la albúmina plasmática. Administrado por vía oral el MMF tiene una biodisponibilidad del 94%. La concentración pico se obtiene entre los 60 y 90 minutos después de una dosis oral. Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6 a 12 horas de la administración.

Es rápidamente conjugado a ácido glucurónico en el hígado y es finalmente eliminado por orina. El glucurónico conjugado no puede penetrar las membranas celulares y es por lo tanto inactivo, pero en ciertos tejidos, incluyendo la epidermis se expresa la enzima beta glucuronidasa la cual lo convierte de un metabolito inactivo a un MPA activo.<sup>4</sup>

Menos del 1% de la dosis se excreta en forma de MPA con la orina. Tras la administración oral la recuperación de la dosis administrada fue completa: 87% en la orina en forma de glucurónico fenólico del MPA sin actividad farmacológica<sup>5</sup> y 6% en las heces. El resto ingresa al circuito de circulación enterohepática.

En los pacientes con enfermedades autoinmunes existen algunas diferencias en las características farmacocinéticas del MMF, respecto de las observadas en trasplantados, por lo cual se recomienda realizar monitoreo de la concentración plasmática<sup>6</sup>.

## Mecanismo de acción

El ácido micofenólico, metabolito activo del MMF, tiene propiedades antibacterianas, antivirales, antifúngicas y antitumorales<sup>3</sup>, además es un inmunosupresor con el potencial de inhibir la proliferación de linfocitos y la producción de anticuerpos. Este agente inhibe de modo selectivo, no competitivo, reversible la actividad de la enzima monofosfato inosina deshidrogenasa I y II durante la síntesis de ADN en la fase S del ciclo celular. Esta enzima es mediadora de la transformación de la monofosfato inosina-5 en monofosfato guanosina-5. Durante la activación de las células T la actividad de la enzima deshidrogenasa aumenta diez veces; MMF actúa con mayor potencia sobre la isoforma II predominante en los linfocitos en tanto que la tipo I predomina en las otras células.

Existe, en las células, una vía alternativa en la cual es la guanina la que se convierte en guanina monofosfato por acción de una fosforibosil transferasa. Pero, en los linfocitos la única vía para sintetizar purinas de novo, precursoras para la síntesis de ARN y ADN, es la de la monofosfato inosina deshidrogenada. Podría decirse, entonces, que el MMF ejerce una acción citostática selectiva sobre los linfocitos T y B.

MMF induce apoptosis de células T activadas y deteriora la maduración de las células dendríticas. MMF también previene la glicosilación de las glicoproteínas de linfocitos y monocitos que participan en la adhesión a las células endoteliales. De este modo disminuyen el flujo de linfocitos a los sitios de inflamación e impiden la presentación de antígenos<sup>1</sup>.

En resumen, puede decirse que MMF bloquea la respuesta proliferativa de los linfocitos T y B, inhibe la formación de

anticuerpos y la generación de células T citotóxicas.

Evidencias recientes sugieren que MMF también es capaz de inhibir la proliferación de células no inmunes como las células del músculo liso, las de los túbulos renales y las mesangiales. Asimismo se ha observado una disminución, dosis dependiente, de la proliferación de los fibroblastos de la dermis<sup>7</sup>.

Experiencias in vitro revelan que MMF regula en menos las moléculas de adhesión monocitaria e inhibe la adhesión de los monocitos a las células endoteliales<sup>8</sup>.

## Usos en dermatología

MMF es eficaz para el tratamiento de numerosas enfermedades dermatológicas inflamatorias como monoterapia o combinado con esteroides sistémicos y, también, en afecciones cutáneas autoinmunes<sup>2,9</sup>. (Tabla I)

La mayoría de las publicaciones acerca del uso terapéutico de MMF en condiciones que no se relacionan con el trasplante de órganos, describen casos refractarios a la medicación tradicional, severos, sin respuesta o con intolerancia a otros inmunosupresores.

El MMF no suele usarse como primera opción debido en parte al costo y, también por la ausencia de estudios randomizados controlados que aporten evidencias contundentes de eficacia.

Los reportes de casos aislados y los pequeños ensayos clínicos con series de pacientes son promisorios, 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.

MOFETIL MICOFENOLATO: USOS EN DERMATOLOGÍA	
•	Psoriasis
•	Dermatitis atópica
•	Conectivopatías:
✓	Lupus eritematoso cutáneo.
✓	Vasculitis urticariana.
✓	Arteritis de Takayasu.
✓	Poliangeitis microscópica.
✓	Poliarteritis nodosa.
✓	Enfermedad de Beçhet.
•	Enfermedades ampollares:
✓	Pénfigo vulgar.
✓	Pénfigo foliáceo.
✓	Pénfigo paraneoplásico.
✓	Penfigoide ampollar.
✓	Dermatosis a IgA linear.
✓	Epidermolisis ampollar adquirida.
•	Otras:
✓	Dermatitis actínica crónica.
✓	Dishidrosis.
✓	Pioderma gangrenoso.
✓	Eritema multiforme recurrente.
✓	Manifestaciones cutáneas de la enfermedad de Crohn.
✓	Enfermedad injerto contra huésped.
✓	Granulomatosis de Wegener.
✓	Sarcoidosis.
✓	Vasculitis cutánea.
✓	Necrobiosis lipoidica.

Tabla I.

## Psoriasis

El MMF ha mostrado eficacia en el tratamiento de diferentes casos de psoriasis. La hipótesis de que en psoriasis,



LT activados actuarían directamente o indirectamente estimulando la proliferación de queratinocitos, sugiere un mecanismo de acción selectivo del MMF, a través de MPA, en esta enfermedad.

Durante el tratamiento el eritema, la infiltración y las escamas responden en primer lugar seguido por una reducción del área comprometida.<sup>2,4,10,11,12,13</sup>

Autores como Gueilen y col.,<sup>4</sup> reportan mejoría del 40 a 70% en el PASI a partir de la tercer semana de tratamiento en 6/11 pacientes pero deterioro al reducir las dosis.

Por otra parte un estudio prospectivo a rótulo abierto observó reducción del PASI del 24% a las seis semanas y del 47% en la semana 12° ( $p < 0,001$ ) con un beneficio adicional sobre las manifestaciones de artritis<sup>14</sup>.

Seis pacientes con artritis psoriásica de 8 años de evolución, promedio, se trataron durante 12 semanas con MMF. En 4/6 el dolor se alivió significativamente y también mejoraron la movilidad y el compromiso cutáneo. En 3/6 se objetivó una mejoría significativa de la calidad de vida<sup>15</sup>.

En 8 pacientes con psoriasis crónica en placas moderada a severa se han comparado la eficacia y tolerancia de MMF con ciclosporina. Esta última mostró una eficacia más rápida y algo superior y la incidencia de efectos adversos fue comparable y la tolerancia buena en ambos grupos<sup>16</sup>.

El MMF está especialmente indicado en psoriasis severas, eritrodérmica y en artritis y en casos con contraindicación o resistencia a otros inmunosupresores mostrando su eficacia y seguridad.

## Dermatitis atópica

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.<sup>17,18</sup>

Neuber observó disminución de la IgE previamente elevada, supresión de la IL-10 y aumento del INF gamma lo cual indica una acción supresiva selectiva sobre los Th2. En cambio MMF no afec-

ta la actividad de los monocitos. La acción del MMF sobre los linfocitos B es directa con inhibición de la producción de inmunoglobulinas, lo cual es una ventaja sobre la ciclosporina que carece de acción sobre esta serie linfocitaria.

Los resultados obtenidos demuestran que MMF a razón de 2 gramos/día es un inmunosupresor muy efectivo y bien tolerado en la DA, con mejoría significativa en las etapas aguda y subaguda. El impacto positivo se extiende al prurito evitando la liquenificación por rascado y favoreciendo la calidad del sueño.

El empleo prolongado por más de tres años, no se asoció a taquifilaxia.

MMF estaría indicado en especial en pacientes con DA con contraindicación para otras terapéuticas, como la CyA, como los portadores de hipertensión o enfermedad renal.

### Enfermedades ampollares:

MMF ha demostrado ser un eficaz coadyuvante de la terapia esteroide en pacientes con enfermedades ampollares mucocutáneas autoinmunes<sup>19-21</sup>.

### Pénfigos

En pacientes con pénfigo severo o refractario las dosis terapéuticas de corticoides, solos o combinados con antimetabólitos o citotóxicos, se asocian a una elevada incidencia de efectos adversos acumulativos. La participación de los autoanticuerpos en la patogénesis del pénfigo justifica el rol terapéutico del MMF.

La mayor serie publicada es la de Mimouni y colaboradores<sup>22</sup> sobre 42 pacientes, 31 con **pénfigo vulgar recalcitrante** y 11 con **p. foliáceo**. Al cabo de 9 meses, 22 y 5 de los pacientes, respectivamente,

alcanzaron la remisión. Los efectos adversos causaron suspensión en 2 pacientes.

Powell y colaboradores<sup>23</sup> comunican la experiencia en 12 casos de **pénfigo vulgar**, 4 **p. foliáceo** y 1 **pénfigo paraneoplásico**, la mayoría de los casos con condiciones comórbidas. El MMF (dos dosis diarias de 500 mg) se administró en combinación con prednisona. Se beneficiaron de la terapia con MMF 12/17 y en todos ellos se pudo disminuir la dosis de esteroides manteniendo la mejoría. La menor duración de la enfermedad y dosis más alta de corticoides inicial se asociaron a mejor evolución. Entre los efectos adversos se notificaron astenia, mialgia. En 3 pacientes con dosis  $\geq 2,5$  g/día se registraron infecciones oportunistas. La linfopenia afectó en particular a los pacientes con mayor grado de mejoría.

En un grupo de 10 casos de **pénfigo vulgar** crónico, severo o con múltiples recurrencias se obtuvo una buena respuesta al MMF y corticoides sistémicos. Los pacientes tenían lesiones estables y localizadas, sin episodios ampollares, con mala respuesta a la terapia convencional con dapsona, ciclofosfáida, azatioprina. El estudio abierto no



controlado, realizado en Irán, empleó 2 g/día de MMF durante seis meses. Las lesiones aclararon completamente en 9/10 en el término de 6 a 16 semanas. A los seis meses se había logrado reducir significativamente la dosis de prednisona. Se registraron recaídas en 5/9 pacientes al suspenderse el MMF<sup>24</sup>.

Resultados similares se observaron en una serie de 12 pacientes con **pénfigo vulgar** y recaída durante la terapia con azatioprina y prednisona. Se suspendió la azatioprina y se agregó MMF (dosis de 500 mg/día). En 11/12 casos la enfermedad se controló y se logró reducir la dosis de esteroides sin recaídas. Durante el año de seguimiento no hubo reaparición de las lesiones en ninguno de los pacientes<sup>25</sup>.

Autores brasileños informan de la respuesta favorable al MMF en un paciente con **pénfigo foliáceo endémico** y 2 casos de pénfigo clásico. En los 3 pacientes la enfermedad tenía un curso severo, refractario y con marcados efectos adversos al uso de esteroides a largo plazo. El uso de MMF a razón de 35 a 45 mg/kg/día posibilitó la disminución de los corticoides<sup>26</sup>.

Se ha publicado la buena respuesta al MMF en 1 caso de pénfigo con depósitos intercelulares de IgA<sup>27</sup> y en un **pénfigo paraneoplásico** en el cual la administración de MMF se asoció a la quiescencia de las lesiones cutáneas y de la mucosa oral<sup>28</sup>.

### Penfigoide ampollar

El penfigoide se caracteriza por la presencia de auto anticuerpos contra las proteínas hemidesmosómicas BPAG1 y 2, su terapia estándar es la prednisona sistémica con dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día o más, sola o combinados con inmunosupresores.

Se ha reportado un caso de penfigoide ampollar en una mujer de 60 años,



mal controlado con corticoides y con mala tolerancia a azatioprina, dapsona, y metotrexate. La adición de mofetil micofenolato 500 mg dos veces al día permitió reducir la dosis de corticoides y estabilizar la diabetes manteniendo a la paciente en remisión durante los seis meses de seguimiento<sup>29</sup>.

Un caso similar fue publicado por Nousari y col.<sup>21</sup>, paciente de 67 años con respuesta insuficiente a los esteroides a quien se agregó MMF 500 mg/dos dosis diarias. La mejoría resultó significativa a las 4 semanas, se aumentó el MMF a 1 gramo dos veces al día y disminuyó la prednisona. Cinco meses más tarde se mantenía la remisión con 2 g/día de MMF y 10 mg de prednisona en días alternos.

### **Penfigoide cicatrizal**

En París se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo en 14 pacientes (5 varones y 9 mujeres) con **penfigoide cicatrizal** invalidante, no controlado con dapsona/sulfasalazina pero sin riesgo vital. El MMF se indicó en diferentes situaciones clínicas: inmediatamente en reemplazo de la ciclofosfamida en cua-

droseos severos (n= 7); en pacientes con recaídas después de la suspensión de la ciclofosfamida (n= 3) y como inmunosupresor de 1° elección en pacientes con mala respuesta a la dapsona (n = 4). Se indicaron 1,5 a 2 g/día. En 10/14 casos se controló la enfermedad en tanto se mantuvo la dapsona; en 7 de estos pacientes se logró reducir la dapsona y en los otros 3 la disminución de la dosis resultó en recaída. En 4/14 el MMF no resultó eficaz<sup>31</sup>.

Se han tratado exitosamente otros 3 casos, sin recurrencia en los 6 a 14 meses de seguimiento después de suspendido el tratamiento con MMF y esteroides<sup>32</sup>.

Cinco casos de **penfigoide cicatrizal ocular** fueron tratados con MMF 2 g/día durante un año. En todos los pacientes se notó regresión de la afección conjuntival. La respuesta se consideró favorable -detención de la progresión de las alteraciones morfológicas- en 9/10 ojos. Los efectos adversos gastrointestinales fueron leves y remitieron tras los primeros meses<sup>33</sup>.

### **Otras enfermedades ampollares**

Glässer y colaboradores notifican un caso de **dermatosis ampollar a Ig A lineal** con respuesta exitosa al MMF oral<sup>34</sup>. Se trata de un joven de 20 años de edad con compromiso de tronco y superficies extensoras con mala respuesta a la terapéutica sistémica estándar con sulfona y corticoides. El tratamiento con MMF se asoció a estabilización de la enfermedad.

Posteriormente se han comunicado otros casos aislados, tanto en la infancia como en adultos<sup>35,36</sup>.

También se ha utilizado con eficacia el MMF en epidermolisis ampollar adquirida en 1 caso asociado a autoinjertos<sup>37</sup> y en un niño de 2 años con epidermolisis ampollar adquirida a Ig A.<sup>38</sup>

## **Conectivopatías:**

### **Lupus eritematoso**

Existe un consenso creciente acerca de que el MMF tiene un papel vital en pacientes con nefritis lúpica<sup>1</sup>. McCune y Riskalla lo consideran como medicación de primera línea para tal indicación equivalente a los bolos de ciclofosfamida; también parece como un agente promisorio en el LE cutáneo.

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 azatioprina, 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<sup>39</sup>.



Goyal y Nousari<sup>40</sup> reportan dos pacientes, mujeres de 42 y 43 años, con lesiones de **LEDC** refractarias en palmas y plantas quienes respondieron al MMF en 4 meses.

Hanjani y col. utilizaron MMF en casos aislados de LE profundo, de LE tímido, de lupus pernicio y de LEDC con satisfactoria respuesta<sup>41</sup>.

MMF no es una panacea en el tratamiento del lupus eritematoso; en un estudio de 7 pacientes con LES y compromiso cutáneo diverso — LEA, LEDC, vasculitis, urticaria, lupus pernicio —, el MMF produjo resultados sólo en dos.<sup>42</sup>

No obstante el MMF aparece como un inmunosupresor prometedor en LE cutáneo, pero se necesitan estudios controlados, randomizados, doble ciego para establecer la verdadera eficacia de la droga.

### **Esclerodermia sistémica difusa**

Nihtyanova y col., del Royal Free Hospital, de Londres realizaron un análisis retrospectivo en pacientes con esclerodermia sistémica difusa.<sup>43</sup> Se administró MMF a un grupo de 109 enfermos y se compararon los resultados con los de otros 63 casos tratados con otros inmunosupresores. La población de características demográficas y clínicas homogéneas, se siguió por 5 años. Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales e infecciones. En el grupo tratado con MMF disminuyó significativamente la evolución a fibrosis pulmonar clínicamente significativa ( $p=0,037$ ) y aumentó la sobrevida general desde el inicio de la enfermedad y en particular desde el inicio del tratamiento ( $p=0,027$  y  $p=0,012$ ). No hubo diferencias en el score de Rodnan y la capacidad vital forzada. El tratamiento con MMF se suspendió por estabilización de la enfermedad (9%), efectos adversos 8% y ausencia de eficacia en el (14%).

La conclusión fue que la eficacia del MMF en esclerodermia sistémica es al menos comparable con la obtenida

con otros inmunosupresores, siendo la tolerancia buena, pero son necesarios estudios prospectivos para lograr mejores datos.

### **Dermatomiositis**

La dermatomiositis es una enfermedad inflamatoria multisistémica idiopática, cuya terapéutica de elección es la corticoterapia sistémica, pero su uso prolongado está limitado por conocidos efectos adversos; en la búsqueda de otras alternativas se ha propuesto al MMF.

Edge y col.<sup>44</sup>, 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 - 3 g diarios). Cuatro de los pacientes sólo recibieron MMF, los otros fueron reduciendo otras medicaciones a medida que mejoraban tras la adición del MMF. 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.

Todos los pacientes toleraron bien la medicación; excepto una que desarrolló un cáncer de mama que fue tratado con quimioterapia, la DM empeoró y luego de controlado el cáncer se reinstauró

MMF con excelente resultado, pero luego se produjo leucopenia, elevación de enzimas hepáticas y aldolasa y fue cambiada a clorambucil, y otro paciente desarrolló linfoma cutáneo de células B Epstein Barr virus relacionado, en el sistema nervioso central cuando recibía MMF y metotrexato, al suspender ambos inmunosupresores el linfoma retrogradó.

Tausche y col.<sup>45</sup> publican una serie de 4 casos tratados con 2 gramos diarios de MMF por vía oral durante un promedio de 11 a 19 meses, inicialmente combinado con 1 a 1,5 mg/kg de prednisona. En 3 enfermos también se indicaron cursos de Ig IV. La tolerancia fue buena, en todos los casos mejoró la fuerza muscular y disminuyeron las enzimas musculares y desapareció lentamente el eritema. En 3 de los pacientes la remisión se mantuvo al suspender el MMF y continuar con dosis de prednisona < 10 mg. En un caso de dermatomiositis paraneoplásica el MMF no logró controlar la enfermedad.

Se puede concluir que en pacientes con dermatomiositis idiopática, inicial o de larga evolución, MMF solo o combinado con Ig IV, puede evitar la administración a largo plazo de dosis elevadas de esteroides e inducir una remisión de larga duración.

### **Otras dermatosis**

Thompson y colaboradores reportan 2 casos de **dermatitis actínica crónica** de más de 6 años de evolución con mala respuesta e intolerancia a esteroides, psoralenos con UVA, azatioprina y ciclosporina. Se inició tratamiento con MMF, dos dosis diarias de 500 mg y a las seis semanas se objetivó una mejoría significativa. Ambos mantuvieron la remisión, uno de los pacientes continuó con 500 mg/día de



MMF como mantenimiento, el otro recibió 1 gramo diario de MMF durante primavera y verano<sup>46</sup>.

Se ha reportado un caso de **pioderma gangrenoso asociado a granulomatosis de Wegener** con respuesta insuficiente a inmunosupresores e inmunomoduladores. El paciente, un varón de 41 años de edad, respondió rápidamente y aclaró completamente las lesiones de pioderma a las tres semanas de iniciada una terapia combinada con corticoides y MMF 2 g diarios. Los corticoides se redujeron paulatinamente hasta una dosis de 0,15 mg/kg/día y se mantiene la remisión.<sup>47</sup>

Varios casos de **liquen plano** han sido tratados exitosamente con MMF, incluyendo las variedades clínicas de LP ulcerativo y LP penfigoide<sup>48</sup>. También se ha informado de un varón de 44 años de edad con LP pilaris limitado a la región frontoparietal del cuero cabelludo, tratado con dos dosis diarias de 500 mg de MMF, a las 8 semanas las lesiones habían mejorado significativamente pero persistía el prurito. Se redujo el MMF a 500 mg/día y agregaron esteroides 1 mg/kg/mes, las lesiones remitieron completamente.<sup>49</sup>

La bibliografía muestra casos aislados de urticaria vasculitis, arteritis de Takayasu, poliangeítis microscópica, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, sarcoidosis, eritema multiforme mayor, eritema nudoso, paniculitis nodular, poliarteritis nodosa y enfermedad de Bèçhet tratados satisfactoriamente con MMF<sup>1,2, 9,50</sup>.

## Formas farmacéuticas y posología

MMF está disponible para administración oral en cápsulas con 250 mg, tabletas de 500 mg o polvo para suspensión oral el cual, una vez constituido,

contiene 200 mg/ml. Para uso intravenoso se presenta de 500 mg. En algunos países existen preparaciones con cubierta entérica.

La dosis oscila entre 1 y 1,5 g, dos veces al día, hasta un máximo de 3 g /día. La suspensión debe ser gradual manteniendo el esquema de dosis divididas.

En niños se administra a razón de 600 mg/m<sup>2</sup>, por dosis, cada 12 horas.

En pacientes con deterioro importante de la función renal se requiere reducción de la dosis.

## Seguridad y tolerancia

La tolerancia del MMF es buena, aun con dosis más altas como las que se indican a pacientes trasplantados. En el 30% a 40% de los pacientes puede causar trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, los cuales se minimizan al reducir la dosis o fraccionarla en más tomas. También se han reportado trastornos genitourinarios como disuria, hematuria y síntomas neurológicos como cansancio, cefalea, alteraciones del sueño. Entre los efectos adversos metabólicos se informan hiperglucemia, hipofosfatemia, alteraciones de la concentración del potasio y aumento del colesterol. Con menor frecuencia se consignan disnea, dolor precordial, tos, palpitaciones e hipertensión.

El efecto adverso más importante es hemopoyético -leucopenia (0,5 a 2,0%) -por lo cual tras 1 a 2 semanas de tratamiento se requiere examen hematológico completo y monitoreo mensual. No obstante la supresión de médula ósea es menos frecuente que la observada con azatioprina.

El uso IV incrementa el riesgo de tromboflebitis y trombosis.

El perfil de seguridad de MMF se compara favorablemente con el de otros inmunosupresores ya que la toxicidad neurológica, renal, hipertensión, hiperglucemia e infertilidad son infrecuentes.

MMF no produce efectos tóxicos renales ni hepáticos clínicamente significativos, no obstante se han descrito aumentos de transaminasas séricas que se normalizaron al suspender la droga.<sup>44, 51</sup>

En relación al riesgo de carcinogénesis, se han reportado enfermedades linfoproliferativas o linfomas en trasplantados en tratamiento con MMF y otro agente inmunosupresor (0,4 a 1%)<sup>30</sup>. En estudios controlados de seguimiento por más de un año se han informado carcinomas cutáneos en 1,6 a 4,2% y otros tipos de neoplasia maligna en el 0,7 a 2,1%. Parecería que el riesgo se relaciona con la intensidad y duración de la supresión inmunológica.

Algunos de los efectos adversos se han producido sobre todo en pacientes trasplantados lo cual podría atribuirse a la condición médica per se o la mayor cantidad de pacientes tratados en estas condiciones. De todas formas es menester estar alerta a estos inconvenientes en los pacientes dermatológicos. Una de las principales complicaciones son las infecciones virales incluyendo herpes, citomegalovirus, candidiasis, criptococosis, aunque son más frecuentes en trasplantados (40%) también se han descrito en pacientes dermatológicos. También se ha informado un caso de reacción inflamatoria aguda con fiebre y oligoartritis en un trasplantado renal el cual resolvió espontáneamente al suspender el MMF<sup>52</sup> y en 2 pacientes con granulomatosis de Wegener<sup>53</sup>. Se observó en estos casos un aumento del ácido micofenólico acil glucurónido y la IL-6 lo cual sugiere que existe una inducción de citoquinas inflamatorias. Este efecto paradójico proinflamatorio debería estudiarse con mayor profundidad incluyendo el perfil farmacocinético de la droga.

También se notificó un caso de erupción cutánea severa psoriasis-like en un paciente con miastenia gravis tratada con MMF<sup>54</sup> y un caso de urticaria generalizada en un paciente con lupus.

En animales se ha demostrado teratogenia y en humanos se la considera categoría C para embarazadas.

### Interacciones medicamentosas (tabla II)

En cuanto a las interacciones medicamentosas, colestiramina, poliacarbófilo y antiácidos reducen la absorción de MMF y el probenecid reduce su excreción renal. Estudios realizados en pacientes HIV(+) tratados con terapia antirretroviral de alta efectividad (HAART) no muestran diferencias significativas en el perfil farmacocinético o farmacodinámico respecto de las objetivadas en pacientes trasplantados. Incluso en pacientes que recibieron bajas dosis de MMF se mantuvo la inhibición de la proliferación de linfocitos<sup>55</sup>. En contraste, la concentración plasmática de nevirapina disminuye en presencia de MMF. Los parámetros farmacocinéticos de indinavir, abacavir, y las concentraciones intracelulares de dCTP, dGTP o lami-

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS <sup>3</sup>		
Droga	Mecanismo interacción	Efecto en los niveles de MMF
Colestiramina	Inhibe la recirculación entero hepática	Disminuyen
Antiácidos	Reduce absorción	Disminuyen
Cationes divalentes (Calcio, Hierro)	Reduce absorción	Disminuyen
Metronidazol	Reduce biodisponibilidad	Disminuyen
Fluoroquinolona	Reduce biodisponibilidad	Disminuyen
Probenecid	Inhibe la secreción tubular	Aumenta
Aciclovir	Inhibe la secreción tubular	Aumenta
Ganciclovir	Inhibe la secreción tubular	Aumenta

Tabla II.

vudina no son afectadas por el MMF<sup>56</sup>.

También se analizó el impacto de antibióticos sobre la farmacocinética del MMF y se observó una disminución de la concentración plasmática de este último causada por la coadministración con norfloxacina o metronidazol. El efecto se atribuye a una disminución de la circulación enterohepática.

### CONCLUSIONES

Con el tiempo, el mofetil micofenolato se ha consolidado en su indicación básica, evitar el rechazo de órganos trasplantados, y ha ido ampliando su espectro terapéutico para afecciones cutaneomucosas, con un buen perfil de eficacia y seguridad. □

### BIBLIOGRAFÍA

1. Heymann W. Mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1045-1046
2. Musette P. Le mycophenolate: 30 ans apres. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 7-8
3. Mydlarski P.R. Mycophenolate Mofetil: A Dermatologic Perspective. *Skin Therapy Letter* 2005; 10 (3): 6
4. Geilen CC, Arnold M, Orfanos CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent: positive experience in 11 patients. *Br J Dermatol* 2001; 144(3): 583-6
5. Geilen CC, Orfanos-Boeckel H. y col. Mycophenolate mofetil: a new immunosuppressive drug in dermatology and its possible uses. *Hautarzt*. 2000 Feb; 51(2): 63-9
6. Neumann I y col. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune diseases compared renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(3): 721-7
7. Morath C; Zeier M. Review of the antiproliferative properties of mycophenolate mofetil in non-immune cells. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003; 41(10): 465-9
8. Glomsda BA y col. Inhibition of monocyte/endothelial cell interactions and monocyte adhesion molecule expression by the immunosuppressant mycophenolate mofetil. *Spinal Cord* 2003; 41(11): 610-9
9. Liu V, Mackool BT. Mycophenolate in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2003 Dec; 14(4): 203-11
10. Geilen CC, Tebbe B, Garcia Bartels C, Krengel S, Orfanos CE. Successful treatment of erythrodermic psoriasis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1998; 138(6): 1101-2 .
11. Haufs MG, Beissert S, Grabbe S, Schutte B, Luger TA. Psoriasis vulgaris treated successfully with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1998; 138(1): 179-81.
12. Tong DW, Walder BK. Widespread plaque psoriasis responsive to mycophenolate mofetil. *Australas J Dermatol* 1999; 40(3): 135-7.
13. Grundmann-Kollmann M, Mooser G, Schraeder P, y col. Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(5 Pt 1): 835-7

14. Zhou Y, Rosenthal D, Dutz J, Ho V. Mycophenolate Mofetil (CellCept(R)) for Psoriasis: A Two-Center, Prospective, Open-Label Clinical Trial. *J Cutan Med Surg*.
15. Schröder P y col. Preliminary results in the therapy of psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *Z Rheumatol*. 2002; 61(5):545-50.
16. Pedraz J, Dauden E, Sequential study on the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis with mycophenolate mofetil and cyclosporin *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Jul; 20(6):702-6.
17. Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000;143(2):385-91.
18. Grundmann-Kollmann M, Kaufmann R, Zollner TM. Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001;145(2):351-2 .
19. Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, Orlinsky D, Anhalt GJ. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2 Pt 1):265-8 .
20. Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135(1):54-6 .
21. Nousari HC, Griffin WA, Anhalt GJ. Successful therapy for bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(3):497-8 .
22. Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Kouba DJ, Thorne JE, Nousari HC. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003;139(6):739-42 .
23. Powell A, Albert S. y col. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol* 2003;149 : 138
24. Chams-Davatchi C, Nonahal Azar R,y col. Open trial of mycophenolate mofetil in the treatment of resistant pemphigus vulgaris. *Ann Dermatol Venereol*. 2002 Jan;129(1 Pt 1):23-5
25. Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 1999 Jan; 135(1):54-6
26. Kawashita MY y col. Mycophenolate mofetil as an adjuvant therapy for classic and endemic pemphigus foliaceus. *J Dermatol*. 2005 Jul;32(7):574-80.
27. Burchardt T, Buchau A y col. IgA pemphigus. Successful treatment with mycophenolate mofetil. *Hautarzt*. 2004 Apr;55(4):387-9
28. Williams JV, Marks JG Jr, Billingsley EM. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. 2000 Mar;142(3):506-8
29. Ratnam K V. Adjuvant Therapy of Bullous Pemphigoid with Mycophenolate Mofetil: Old Drug, New Use . *Singapore Med J* 2001 Vol 42(10): 482-484
30. Mydlarski P R . Mycophenolate Mofetil. *Skin Therapy Lett*. 2005; 10(3):1
31. Ingen-Housz-Oro S y col. Cicatricial pemphigoid: treatment with mycophenolate mofetil. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Jan;132(1):13-6
32. Megahed M. y col. Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2):256-9
33. Zurdal J y col. Early clinical results with mycophenolate mofetil in immunosuppressive therapy of ocular pemphigoid. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2001; 218(4):222-8
34. Glässer R. y col. Successful treatment of linear Ig A bullous dermatosis with mycophenolate mofetil. *Acta Dermatol Venereol* 2002; 82: 308
35. Farley-Li J, Mancini AJ. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003;139(9):1121-4 .
36. Talhari C.,Mahnke N., Ruzicka T y col. Successful treatment of linear IgA disease with mycophenolate mofetil as a corticosteroid sparing agent . *Clin Exp Dermatol* 2005;30 (3): 297-8
37. Schattenkirchner S, Eming S, Hunzelmann N, Krieg T, Smola H. Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with mycophenolate mofetil and autologous keratinocyte grafting. *Br J Dermatol* 1999;141(5):932-3
38. Tran MM y col. Childhood IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita responding to mycophenolate mofetil as a corticosteroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Apr;54(4):734-6.
39. Schanz S, Ulmer A, Rassner G, Fierlbeck G. Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2002 Jul; 147(1):174-8
40. Goyal S, Nousari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Jul;45(1):142-4
41. Hanjani N., Nousari C. Mycophenolate mofetil for the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Arch. Dermatol*.2002; 138:1616-8
42. Pisoni C., Obermoser G. y col. Skin manifestation of systemic lupus erythematosus refractory to multiple treatments modalities. *Clin.Exp.Rheumatol* 2005;23:393-6
43. Nihtyanova SI, Brough GM y col. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis—a retrospective analysis *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Aug 9
44. Edge J, Outland J.D y col. Mycophenolate Mofetil as an Effective Corticosteroid-Sparing Therapy for Recalcitrant Dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 2006; 142:65-69.
45. Tausche y col. Mycophenolate mofetil for dermatomyositis. *Dermatology* 2001;202: 341-342
46. Thompson M., Stewart D G y col. Chronic actinic dermatitis treated with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2005;152: 784
47. Le Hello C, Bonte I y col. Pyoderma gangrenosum associated with Wegener's granulomatosis: partial response to mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2002; 41: 236-237
48. Nousari H C y col. Successful Treatment of Resistant Hypertrophic and Bullous Lichen Planus With Mycophenolate Mofetil. *Arch Dermatol*. 1999;135:1420-1421.
49. Tursen U y col. Treatment of lichen planopilaris with mycophenolate mofetil *Dermatology Online Journal* 10 (1): 24.
50. Assmann T, Ruzicka T. New immunosuppressive drugs in dermatology (mycophenolate mofetil, tacrolimus): unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Dermatol* 2002;20(5):505-14 .
51. Hantash B, Fiorentino D. Liver Enzyme Abnormalities in Patients With Atopic Dermatitis Treated With Mycophenolate Mofetil. *Arch Dermatol*. 2006;142:109-110.
52. Hochegger K y col. Acute inflammatory syndrome induced by mycophenolate mofetil in a patient following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2006; 6(4):852- 4.
53. Maes B. y col. A new acute inflammatory syndrome related to the introduction of mycophenolate mofetil in patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(5):923-6.
54. Levin N, Mali A, Karussis D. Severe skin reaction related to mycophenolate mofetil for myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol*. 2005 May-Jun;28(3):152-3.
55. Millán O. y col. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose mycophenolate mofetil in HIV-infected patients treated with abacavir, efavirenz and nelfinavir. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(5):525-38.
56. Sankatsing SU. Y col. Effect of mycophenolate mofetil on the pharmacokinetics of antiretroviral drugs and on intracellular nucleoside triphosphate pools. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(12):823-32.

## Educación Continua

### Autoevaluación\*

#### Señale lo correcto:

##### 1. El mofetil micofenolato:

- a) es el éster del ácido micofenólico
- b) su biodisponibilidad es del 94 %
- c) es eliminado por orina
- d) todas son correctas

##### 2. El mofetil micofenolato:

- a) bloquea la respuesta proliferativa de los linfocitos T y B
- b) inhibe la formación de anticuerpos
- c) inhibe la proliferación de células musculares lisas
- d) todas son correctas

##### 3. El mofetil micofenolato es útil en:

- a) dermatitis atópica
- b) dermatomiositis
- c) liquen plano

- d) psoriasis
- e) todas son correctas
- f) sólo son correctas a) y d)

##### 4. El mofetil micofenolato está indicado en:

- a) psoriasis eritrodérmica
- b) artritis psoriásica
- c) esclerodermia sistémica
- d) sarcoidosis
- e) todas son correctas
- f) sólo son correctas a) y b)

##### 5. El mofetil micofenolato en dermatitis atópica:

- a) es útil en etapas aguda y subaguda
- b) a dosis de 2 g/día es muy efectivo
- c) disminuye la Ig E
- d) todas son correctas

##### 6. El mofetil micofenolato ha mostrado su efectividad en:

- a) pénfigo vulgar
- b) pénfigo foliáceo
- c) penfigoide cicatrizal
- d) epidermolisis ampollar
- e) todas son correctas

##### 7. El mofetil micofenolato se ha empleado con utilidad en:

- a) LE. cutáneo
- b) pioderma gangrenoso
- c) enfermedad de Behcet
- d) todas son correctas

##### 8. Los efectos adversos más frecuentes del mofetil micofenolato son:

- a) gastrointestinales
- b) metabólicos
- c) cardiovasculares
- d) neurológicos

\* Las respuestas serán publicadas en el próximo número

#### RESPUESTAS CORRECTAS DEL NÚMERO ANTERIOR

### Queloides (Desde la fisiopatogenia a la terapéutica)

**Dr. Guillermo Burgos Iturra**

*Act. Terap. Dermatol., 2006; 29: 156*

- |       |       |
|-------|-------|
| 1.- d | 6.- e |
| 2.- d | 7.- v |
| 3.- a | 8.- v |
| 4.- e | 9.- v |
| 5.- e |       |