



11212  
15.2.90  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO LA RAZA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA

EL EFECTO DE LA PAPAVERINA EN EL TRATAMIENTO  
DEL PRURITO DE LA DERMATITIS ATOPICA

## **TESIS PROFESIONAL**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA**

PRESENTA LA DOCTORA :

**SILVIA MARCELA VALDIVIESO CEVALLOS**

ASESORES :

DR. FERNANDO MONTES DE OCA M.

DRA. MAGDALENA LOPEZ I.

MEXICO, D. F.

1990



**FALLA DE ORIGEN**



## **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 está 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.

## INDICE

	<u>Página</u>
INTRODUCCION	1
ETIOLOGIA	2
OBJETIVO	4
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
HIPOTESIS	9
PROGRAMA DE TRABAJO	10
RESULTADOS	12
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFIA	17

EL EFECTO DE LA PAPAVERINA EN EL TRATAMIENTO

DEL PRURITO DE LA DERMATITIS ATOPICA .

INTRODUCCION

La Dermatitis Atópica es una dermatosis crónica, reaccional asociada muchas veces a antecedentes personales o familiares de Rinitis Alérgica o Asma .

El síntoma prurito y el rascado continuo determinan los -- cambios objetivos observables en la piel, como son eritema, vesículas, costras hemáticas y liquenificación . La topo-- graffa de éstas lesiones dependerá de la edad del paciente (1).

### ETIOLOGIA

La etiología y patogenia de la Dermatitis Atópica, aún no es del todo conocida, sin embargo, se conocen los siguientes factores :

- 1) El papel de las Células T en pacientes con Dermatitis Atópica .

Los pacientes con Dermatitis Atópica tienen un incremento de la Ig E sérica (incremento de la actividad de células B) y disminución en la respuesta inmune celular (disminución de la actividad de células T) .

En consecuencia el incremento en la producción de Ig E sensibiliza a las células cebadas que liberan mediadores de la inflamación, ocasionando prurito e inflamación de la piel .

- 2) El papel de los Alergenos Alimentarios .

Los antígenos solubles pueden ocasionar daño al paciente con Dermatitis Atópica, al producir lesiones de sensibilidad inmediata o retardada, pudiendo corresponder a placas de urticaria o pápulas y eritema respectivamente .

- 3) Anormalidades en el Metabolismo del AMP<sub>c</sub> .

Los pacientes con Dermatitis Atópica y Asma incrementan los niveles de fosfoesterasa y causan un decremento en los niveles de AMP<sub>c</sub> .

Cuando esto sucede, como eventos resultantes se observa

aumento de los niveles de Histamina, disminución de células T supresoras, e incremento de I<sub>E</sub> E .

4) El papel de la Histamina .

La histamina determinada en la piel de estos pacientes, - tiene valores elevados, comparando con pacientes control - les, esto se explica por los mecanismos mencionados previamente .

5) Degranulación Eosinofílica .

Es bien conocido que estos pacientes frecuentemente tienen elevación de eosinófilos periféricos . Sin embargo, el uso de inmunofluorescencia demostró la presencia de - proteína básica mayor granular eosinofílica, en dermis superficial como media, que pueda jugar un papel importante en la patogenia del prurito, irritación y liquenificación .

OBJETIVO

Valorar la eficacia y seguridad de la Papaverina en el tratamiento del prurito de la Dermatitis Atópica, y Comprobar la modificación de los niveles de AMPc durante y posterior al tratamiento con Papaverina .

### ANTECEDENTES

La Dermatitis Atópica es una erupción ecematosa, pruriginosa, recurrente, flexural y simétrica, frecuentemente asociada con historia familiar o personal de Asma o Eccema (10). Otros padecimientos observados en la Dermatitis Atópica son la Ictiosis Vulgar, Queratosis Pilaris, Vitiligo y Alopecia areata (9).

Un rasgo característico en los casos crónicos es el pliegue infraorbital de Dennie-Morgan y la ausencia parcial de la parte lateral de las cejas (signo de Hertoghe) (2).

Las características fisiopatológicas y los efectos de tratamiento varían de acuerdo a las diferentes poblaciones de pacientes con fenotipo similar, pero genotipo diferente. Hanafin y Lobitz publicaron los criterios mayores y menores para el diagnóstico de Dermatitis Atópica, considerando que la presencia de tres o más criterios mayores y tres o más criterios menores establecen el diagnóstico (10).

Las modalidades de tratamiento han variado desde los últimos diez años, sin embargo, se cuenta con esteroides tópicos potentes que mejoran los efectos inflamatorios, pero con mayores efectos secundarios (12). Así como el uso de fotoquimioterapia (PUVA) que al penetrar 1-4 mm aproximadamente en la piel, alcanza a mastocitos y vasos sanguíneos en dermis, reprimiendo la actividad linfocítica (3).

También la relación de células T helper y supresoras se equili

bra, con relativa reducción de células supresoras .  
Otros efectos benéficos de la fotoquimioterapia es la --  
acción bactericida . Kaufman ha discutido el papel de la  
dieta como modalidad terapéutica en la Dermatitis Atópica  
infantil, sin embargo existe gran controversia al respec-  
to (10) .

Uno de los síntomas difícilmente controlable es el prurito,  
el cual es persistente e intenso, obligando al paciente al  
rascado continuo, creándose un círculo vicioso dando como  
resultado, incremento del prurito, xerosis y liquenificación . .  
Las cualidades antipruriginosas de la Papaverina se conocen -  
desde 1947 cuando Withr publica el estudio de 29 pacientes -  
con diferentes causas de prurito y obtiene marcada mejoría en  
26 casos y moderada en tres . El efecto antiprurítico el autor  
lo atribuye a la acción vasodilatadora de la Papaverina, que -  
comparándola con otros agentes vasodilatadores es muy efectiva  
y tiene mínimos efectos colaterales (11) . Posteriormente Paer  
publica sus experiencias con el uso de Papaverina en la Derma-  
titis Atópica, mencionando su acción inhibitoria de la fosfodi-  
esterasa (5) . Stawiski, observó tanto in vivo como in vitro que  
la Papaverina modifica los niveles de AMP<sub>c</sub> (13) al elevar los ni-  
veles de AMP<sub>c</sub> por inhibición de la AMP<sub>c</sub>-fosfodiesterasa . Los -  
investigadores sugieren que una alternativa en el manejo de los  
pacientes con Dermatitis Atópica, constituye el uso de inhibido-  
res de la fosfodiesterasa .  
(10)

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El prurito es el síntoma cardinal de la Dermatitis Atópica . Gran variedad de estímulos y agentes nocivos se consideran capaces de liberar mediadores químicos periféricos que actúan sobre una red compleja y finamente arborizada de terminaciones nerviosas, que forman el órgano receptor sensorial cutáneo -- fundamental (2).

Desde el punto de vista terapéutico es principio básico evitar el prurito . Se dispone de varios agentes, como esteroides tópicos que mejoran el cuadro agudo, sin embargo, los efectos secundarios como la cronicidad del cuadro, supresión adrenal, entre otros limitan su uso .

La administración sistémica de antihistamínicos tienen un efecto sedante central y existe controversia sobre la utilidad de su acción antipruriginosa periférica .

No existe en la actualidad ningún tratamiento totalmente efectivo en vista del poco conocimiento que se tiene sobre su etiología .

Con este estudio se pretende comprobar los efectos benéficos de la Papaverina como antiprurítico, inhibiendo la fosfodiesterasa y modificando los niveles de AMP<sub>c</sub> .

Hanifin y Col. mostraron que los leucocitos de los pacientes con Dermatitis Atópica tienen niveles elevados de AMP<sub>c</sub>-Fosfodiesterasa . Esta elevación se explica por un incremento en el trastorno

catabólico del AMP<sub>c</sub>, lo cual explica la reducida respuesta de AMP<sub>c</sub> a isoproterenol, histamina y prostaglandina E, y la falla de algunas funciones como son el incremento en la excitabilidad de nervios cutáneos, sobresaliendo el prurito intenso, y la alteración de vasos sanguíneos, evidenciada por el dermografismo blanco (5) .

La papaverina tiene efecto vasodilatador y relajante del músculo liso . También ha mostrado ser un potente inhibidor de la fosfodiesterasa, teniendo efecto en la enzima de los leucocitos mononucleares de pacientes con Dermatitis Atópica (5) .

La dosis usada en los diferentes reportes es variada, con un rango de 0.1 a 0.3 gr. tres a cuatro veces al día, por vía oral. Los efectos colaterales reportados son mínimos y consisten en náusea y mareo, ocasionalmente se presenta una pigmentación rojiza, no ameritando suspensión del medicamento .

HIPOTESIS

HIPOTESIS DE NULIDAD (H<sub>0</sub>)

La administración de Papaverina a pacientes con Dermatitis Atópica, no modifica las concentraciones de AMP<sub>c</sub> .

HIPOTESIS ALTERNA (H<sub>1</sub>)

La administración de Papaverina a pacientes con Dermatitis Atópica modifica las concentraciones de AMP<sub>c</sub> .

DISEÑO : Se trata de un trabajo univariable y unicondicional .

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## PROGRAMA DE TRABAJO

### MATERIAL

Se estudiaron 9 pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, con diagnóstico de Dermatitis Atópica .

### MÉTODOS

Se determinó en el suero de cada paciente previo al tratamiento, y al mes los niveles sanguíneos de AMPc en el Laboratorio de Medicina Nuclear del Centro Médico La Raza .

En todos los pacientes se realizó control de biometría -- hemática completa previo al tratamiento y a los 2 meses, para valorar eosinofilia .

La dosis de Papaverina fue de 150-400 mg. diariamente, repartidos en tres a cuatro tomas .

Se citó mensualmente a los pacientes para valoración clínica .

CRITERIOS DE INCLUSION .

Se incluyeron en el estudio pacientes con Dermatitis Atópica .  
De sexo masculino y femenino, con edad comprendida desde los  
5 a 59 años, refractarios a tratamientos convencionales .

CRITERIOS DE EXCLUSION .

No se incluyeron en el estudio pacientes con tratamiento pre-  
vio a base de Papaverina, y aquellos que están estables y con-  
trolados con tratamientos convencionales .

CRITERIOS DE ELIMINACION .

Ingesta de antihistaminicos concomitante al estudio .

RECOLECCION DE DATOS .

Se realizó en el expediente clínico .

ASPECTOS ETICOS .

Se les indicó a los pacientes los efectos benéficos del medica-  
mento, con mínimos efectos colaterales .

ESTADISTICA .

Una vez obtenidos los datos se sometieron a análisis estadístico  
con t de Student para grupos pareados .

RUTA CRITICA .

El trabajo se realizó en el transcurso de 6 meses, utilizándose  
los 5 primeros para recolección de datos, y obtención de resulta-  
dos del Laboratorio De Medicina Nuclear, y el último mes para el  
estudio estadístico de los resultados y estructuración para -  
su publicación .

### RESULTADOS

Se estudiaron 9 pacientes, de los cuales son 5 femeninos y 4 masculinos, con diagnóstico de Dermatitis Atópica .

Las edades fluctuaron entre los 5 y 59 años con una media de 26.2 . La evolución del padecimiento varió de 1 a 52 años - respectivamente .

La localización más frecuente de las lesiones fue cara, pliegues antecubitales y huecos poplíteos (Tabla 1) .

Los padecimientos asociados fueron Rinitis Alérgica, Xerosis y Queratosis Pilaris .

La disminución del prurito se hizo evidente en promedio a los 12 días de iniciado el tratamiento con Papaverina, y esto coincidió con mejoría clínica . Los efectos colaterales fueron mínimos y consistieron en somnolencia y mareo ocasional (pac. 3,4,7) . Los niveles séricos de eosinófilos previo al tratamiento tuvieron una media de 15.6% y al finalizar el estudio la media fue de 6% . Los valores de AMP<sub>C</sub> sanguíneo previo al tratamiento tuvieron una media de 2.68 nmol/l , al finalizar el estudio alcanzaron una media de 3.37 nmol/l, con valor de t de 0.31 y una p < 0.01 . Las exacerbaciones presentadas por los pacientes coincidieron con suspensión parcial del medicamento, suspensión total, tensión emocional y lubricación inadecuada . Esto se manifestó por exacerbación de las lesiones e impetiginización, lo cual requirió tratamiento con antibiótico, cediendo al cuadro .

Pac	Sexo.	Edad	Evol.	Localización	Padec. asociados
1	Fem.	5 A	2½ A	cara, pliegues antecubitales, huecos poplit.	Alergia
2	Mas	11A	6 A	cara, pliegues a. huecos poplit.	Rinitis Alérgica Queratosis Pilaris.
3	Mas	21A	9 A	Tronco, ext, cara	-----
4	Fem.	24A	23 A	Cara, ext. sup, inf.	Xerosis
5	Mas	24A	12 A	Cara, ext. inf.	Xerosis
6	Fem	27A	26 A	Cara, pliegues antecubitales	Sinusitis
7	Mas	47A	12 A	Cara, tronco, extremidades (eritrodermia)	-----
8	Fem	48A	1½ A	Cara, cuello, tronco, extremidades.	Rinitis Alérgica
9	Fem	59A	52A	Cara, antebrazos Tronco	-----

TABLA 1.

NIVELES SERICOS DE EOSINOFILOS

PAC	ANTES Tx (a)	POST TRATAMIENTO (b)
1	11%	3%
2	10%	7%
3	36%	--
4	8%	5%
5	2%	2%
6	33%	12%
7	36%	22%
8	0%	1%
9	5%	2%

a=Previo Tx. con Papaverina  
b=A los 2 meses de Tx. con Papaverina

TABLA 2.

NIVELES SERICOS DE AMPc EN PACIENTES  
CON DERMATITIS ATOPICA

PAC	A nmol/L	B nmol/L
1	2.0	3.89
2	3.61	4.08
3	2.48	3.19
4	1.76	3.03
5	3.02	2.59
6	2.67	3.23
7	3.57	4.30
8	2.58	3.03
9	2.58	3.00

A = antes de Tx. con Papaverina

B = Un mes después de Tx. con Papaverina

TABLA 3 .

### DISCUSION

Es bien conocido que los pacientes con Dermatitis Atópica cursan con marcada eosinofilia, la cual está en relación directa al grado de afección corporal .

En el presente estudio los niveles de eosinófilos previo al tratamiento tuvieron una media de 15.61 y 2 meses después una media de 6%, observándose una disminución considerable .

También se conoce que los valores de AMP<sub>c</sub> en los pacientes atópicos se encuentran disminuidos, por el transtorno metabólico del AMP<sub>c</sub> (5).

Los valores de AMP<sub>c</sub> previo al tratamiento tuvieron una media de 2.68 y posterior al tratamiento alcanzaron una media de 3.37, lo cual no muestra una diferencia significativa . Aunque este estudio fue poco significativo, los niveles de AMP<sub>c</sub> que aumentaron discretamente se correlacionan con una gran mejoría clínica, por lo cual sería interesante encontrar un mecanismo que incremente dichos niveles ,esperando así gran mejoría o curación de ésta entidad .

CONCLUSIONES

1. El tratamiento con Papaverina modifica los niveles de AMP<sub>c</sub> en forma mínima y poco significativa .
2. La mejoría clínica es evidente por lo cual es una alternativa en el tratamiento de pacientes refractarios a --- tratamientos convencionales .
3. Los efectos colaterales son mínimos y no ameritan suspensión del tratamiento .
4. Este estudio servirá como referencia para estudios posteriores donde se valore la eficacia y seguridad de la Papaverina al ser comparada con antihistamínicos usualmente manejados .

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rook A. Textbook of Dermatology . 4th Edition . Ed.Oxford Blackwell Scien Pub. 1986 419-434 .
- 2.- Fitzpatrick E. Dermatología en Medicina General. 3era - edición .Editorial Interamericana .
- 3.-Atherton, et al .The role of psoralen photochemotherapy (FUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescents . Br J Dermatol 1988, 791-795 .
- 4.- Ayres S. Atopic Dermatitis : papaverine therapy versus the scholtz regimen . J Am Acad Dermatol 1986,Nov.15, 1052-3 .
- 5.- Baer R.et al . Papaverine therapy in atopic dermatitis . JAAD 13:806-808, 1985 .
- 6.- Butler J. Increased leukocyte histamine release with elevated cyclic AMP-phosphodiesterase activity in atopic dermatitis . J Allergy Clin Immunol 71: 490, 1983 .
- 7.- Bolko Susan,et al . Osteomyelitis of the distal phalanges in three children with severe atopic dermatitis . Arch - Dermatol vol. 124, March 1986 .
- 8.- Ervin Epstein MD . Theophylline ethylenediamine as an anti-pruritic agent . Arch Dermatol and Syphil . 53: 281-284,1946 .
- 9.- Kefei Kang MD . Atopic dermatitis . Int. Jour Dermatol Vol.

26, N°1, 1987 .

- 10.- Harry Leo, MD . Atopic dermatitis revisited . Inter Jour Dermatol. April 1997, Vol. 26 N°3 .
- 11.- Lothar Wirth MD. Antipruritic qualities of papaverine hydrochloride . Jour Invest Dermatol .
- 12.- Kaplan MD . Topical use of caffeine with hydrocortisone in the treatment of atopic dermatitis . Arch Dermatol . Vol. 114, Jan 1987 .
- 13.- Stawiski MD et al. Papaverine : Its effects on cyclic AMP in vitro and in vivo . J Invest Dermatol . 64 :124-127 , 1975 .