



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

---

FARMACOCINÉTICA DEL ÁCIDO MICOFENÓLICO  
EN NIÑOS MEXICANOS PRE TRASPLANTE RENAL

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA  
SUB-ESPECIALIDAD EN  
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:  
DRA. MARÍA DE LA SALUD VILLA HUERTA.

ASESORA DE TESIS:  
DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud



MÉXICO, D. F. FEBRERO 2012



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.



---

**Dr. Jaime Nieto Zermeño.**

**Director de Enseñanza y Desarrollo Académico.  
Hospital Infantil de México, Federico Gómez.**



---

**Tutora Dra. Mara Medeiros Domingo**

**Jefe del Laboratorio de Investigación en Nefrología  
y Metabolismo Mineral Óseo  
Hospital Infantil de México Federico Gómez.**



---

**Asesor Dr. Luis Velásquez Jones**

**Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica.**



---

**Coasesor M. en C. María Inés del Pilar García Roca**

## INDICE

<b>Agradecimientos</b>	<b>4</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>5</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>12</b>
<b>Justificación</b>	<b>13</b>
<b>Objetivo general</b>	<b>14</b>
<b>Materiales y métodos</b>	<b>15</b>
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>16</b>
<b>Criterios de exclusión</b>	<b>16</b>
<b>Criterios de eliminación</b>	<b>16</b>
<b>Estudio farmacocinético</b>	<b>17</b>
<b>Toma de muestras para farmacocinética</b>	<b>18</b>
<b>Análisis Farmacocinético</b>	<b>20</b>
<b>Consideraciones éticas</b>	<b>21</b>
<b>Recursos Materiales</b>	<b>22</b>
<b>Consideraciones de bioseguridad</b>	<b>23</b>
<b>Resultados</b>	<b>24</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>28</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>29</b>
<b>Anexos</b>	<b>32</b>

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Dios: por permitir que día a día vea en cada instante su grandeza a través de bendecirme con la familia que tengo y todo lo que me rodea.

A mis padres: por el amor infinito, confianza y educación que me han brindado toda mi vida y que sin ellos no sería nada.

A mis hermanas y hermano: gracias por llenarme de enseñanzas y apoyo que me ha otorgado durante la carrera.

Al Dr. Armando Herrera Arellano por la extraordinaria persona que eres y por permitirme compartir mi vida contigo.

A la Dra. Mara Medeiros: muchas gracias por la confianza, paciencia y todo el apoyo académico desde mi llegada a este hospital.

Dr. Benjamín Romero: por la oportunidad de pertenecer a este reconocido servicio.

A mi maestro el Dr. Luis Velásquez Jones gracias por el conocimiento compartido y por permitirme aprender de uno de los mejores doctores que existen.

A mi maestro el Dr. Saúl Valverde por alentarme a estudiar y a ser mejor día con día además por el apoyo moral en esos momentos difíciles que se han presentado.

A la M. en C. María Inés del Pilar García Roca: por las enseñanzas brindadas y el apoyo a este trabajo.

A mi mejor amiga la Dra. Beatriz Ayala, por todos tus consejos para no rendirme, Dr. Franco, Dra. del Moral por el apoyo brindado, y a todas esas personas que de alguna forma permitieron que fuera posible este proyecto.

Pero sobre todo a todos los niños de nefrología que con su fuerza y valor para enfrentarse a su enfermedad me permiten ser mejor persona y medico... gracias por su cariño, confianza y por no rendirse.

## MARCO TEORICO.

### Generalidades sobre micofenolato de mofetilo

En la prevención del rechazo de trasplante renal se utiliza una combinación de medicamentos inmunosupresores, la terapia en general incluye esteroides, inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y un inhibidor del ciclo celular (azatioprina o micofenolato de mofetilo).

El micofenolato de mofetilo (MMF) (CellCept<sup>®</sup>, Roche Pharmaceuticals, Basel, Switzerland) es uno de los medicamentos más empleados en la terapia inmunosupresora, el MMF es profármaco del ácido micofenólico (AMF), molécula que presenta la actividad inmunosupresora. Tras su aprobación en 1995 por la FDA, se ha convertido en el agente antiproliferativo de mayor uso en trasplantes, más del 80 % de los pacientes recibe MMF como parte del esquema inmunosupresor <sup>1</sup>.

Existen diversas presentaciones genéricas del MMF, así como una formulación con capa entérica del ácido micofenólico (Myfortic<sup>®</sup>). Se ha demostrado la intercambiabilidad en pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal al utilizar las formulaciones de MMF y de AMF con capa entérica innovadoras, observándose sólo diferencia en el nivel de seguridad al usar AMF con capa entérica en comparación con MMF <sup>2-4</sup>.

**Mecanismo de acción:**

El ácido micofenólico (AMF) inhibe la inosin-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), que es una enzima limitante en la síntesis de novo de nucleótidos de guanina en linfocitos T y B. El efecto inhibitorio selectivo sobre el sistema inmune se explica por la dependencia de los linfocitos de obtener guanina por la vía de novo y no por vía alternativa de biosíntesis del nucleótido, la falta de guanina provoca inhibición de la proliferación linfocitaria, lo cual lleva a la inmunosupresión no sólo celular, sino también de tipo humoral al disminuir la producción de anticuerpos y algunas citocinas <sup>5,6</sup>.

**Farmacocinética**

El ácido micofenólico ya sea tras la administración de micofenolato de mofetilo o micofenolato sódico con capa entérica muestra una farmacocinética muy variable, dichas variaciones se deben a diferentes factores que van desde diferencias intra e inter individuo hasta algunas debidas a las formulaciones propiamente <sup>7-10</sup>.

Después de su administración vía oral, el micofenolato de mofetilo es hidrolizado completamente a ácido micofenólico (principio activo) por esterasas presentes principalmente en el intestino delgado, sangre y en hígado<sup>8</sup>.

Su biodisponibilidad es mayor al 90%. Y el tiempo en el que alcanza la concentración máxima va de 1-2 h posterior a la administración pudiendo presentar un segundo máximo entre 6-12 h después de la administración debido a que sufre circulación enterohepática <sup>3</sup>.

Se une extensamente a la albúmina humana (97%) y para su depuración el ácido micofenólico es metabolizado a través de glucuronidación por diferentes isoformas de la UGT. El principal metabolito es el 7 hidroxiglucurónido del ácido micofenólico (GAMF) generado por la isoenzima UGT1A9 dando lugar a un metabolito inactivo, también se llegan a formar en menor proporción otros dos glucurónidos fenólicos que de igual forma son inactivos y un acilglucurónido del ácido micofenólico el cual se ha observado que presenta actividad inmunosupresora in vitro.

El gen que codifica para la enzima UGT1A9, se encuentra localizado en el cromosoma 2q37, tiene cinco exones y 2416 pares de bases, se han descrito los siguientes polimorfismos<sup>11-14</sup>.

1) -2152 C>T en el promotor del gen. El polimorfismo se asocia con niveles de AMF menores.

2) -275 T>A también en el promotor del gen. El polimorfismo se asocia con niveles de AMF menores.

3) -331 T>C, en el promotor del gen. En niños se ha visto que los portadores del alelo TT tienen mayor riesgo de efectos secundarios al MMF como leucopenia y diarrea.



3) 98 T>C, que produce un cambio en la proteína dando una metionina en vez de una treonina. El alelo 98 TT se conoce como \*1/\*1 y el 98 CC como \*3/\*3. Los pacientes con el alelo \*3 tienen niveles de AMF mayores.

4) 1399 C/T en intrón. No se han reportado cambios en la biodisponibilidad asociados a este polimorfismo.

Los dos polimorfismos en el promotor del gen se han relacionado con una exposición significativamente menor al AMF y a un mayor riesgo de rechazo agudo (razón de momios de 13.3).

Por esto algunos autores recomiendan la genotipificación oportuna, para brindar al paciente una dosis individualizada según el genotipo<sup>11</sup>.

### **Interacciones medicamentosas**

Otra causa de las variaciones en los niveles del ácido micofenólico y/o alguno de sus metabolitos son las interacciones que existen con algunos fármacos como lo son<sup>8</sup>:

- *Aciclovir*: Se observaron concentraciones plasmáticas de GAMF y aciclovir más altas tras la administración de ellos de forma concomitante. Dado que las concentraciones plasmáticas de GAMF y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que los dos fármacos compitan en las secreciones tubulares y, como consecuencia, se eleve aún más la concentración de ambos.

- *Antiácidos con hidróxido de magnesio y aluminio*: La absorción de micofenolato de mofetilo disminuye tras su administración con antiácidos.
- *Colestiramina*: Tras la administración de micofenolato de mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con colestiramina, el área bajo la curva (ABC) del AMF disminuye en un 40%.
- *Ciclosporina A*: La farmacocinética de la ciclosporina A no experimentó variaciones por el micofenolato de mofetilo. Sin embargo esta incrementa los niveles de AMF, debido a inhibición en la proteína MRP-2 <sup>15</sup>.
- *Tacrolimus*. La depuración de MPA esta disminuida cuando se emplea tacrolimus, por esto se recomienda monitoreo en estos pacientes <sup>16, 17</sup>.
- *Sirolimus* incrementa niveles de micofenolato.
- *Analgésicos no esteroideos*. Se ha descrito que algunos analgésicos no esteroideos como el ácido fluofenámico, el niflunámico (ketorolaco) y el mefenámico inhiben la glucoronidación del MPA <sup>18, 19</sup>.

## Efectos secundarios

El perfil toxicológico asociado al empleo de fármacos inmunosupresores es a menudo difícil de establecer, debido a la presencia de una enfermedad subyacente y al uso simultáneo de otros medicamentos. Las principales reacciones adversas asociadas a la administración de micofenolato de mofetilo consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómito<sup>20-22</sup>.

Se indican a continuación las *reacciones adversas* notificadas en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo.

- *Generales*: sepsis, infección, dolor abdominal, fiebre, dolor torácico, dolor, cefalea, dolor lumbar, astenia.
- *Hemáticos y linfáticos*: anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia hipocrómica, leucocitosis.
- *Urogenitales*: infección urinaria, necrosis tubular renal, hematuria.
- *Cardiovasculares*: hipertensión.
- *Metabólicos y nutricionales*: hiperpotasemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipercolesterolemia, edema periférico, edema.
- *Digestivos*: diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, náuseas y vómitos, dispepsia, Candidiasis bucal.

- *Respiratorios*: infección, disnea, faringitis, aumento de la tos.
- *Piel y anexos*: herpes simple, acné.
- *Nerviosos*: mareos, insomnio, temblor.

### ***Farmacocinética en pacientes pediátricos:***

Tanto en pacientes pediátricos como adultos se presenta variabilidad intra e interindividual de los parámetros farmacocinéticos. El área bajo la curva de la concentración plasmática vs. tiempo (ABC), está asociada con la eficacia en la prevención de rechazo al injerto, por lo que se han propuesto concentraciones objetivo del  $ABC_{0-12}$  como un indicador de ella<sup>23, 24</sup>.

El nivel terapéutico deseado en adultos se relaciona con una ABC de entre 30-60  $\mu\text{g/mL}$  y en niños los valores están entre 36-64  $\mu\text{g/mL}$ .<sup>3, 25</sup>

En un estudio realizado de forma previa encontramos que la formulación con capa entérica es bioequivalente y más segura que el micofenolato de mofetilo (profármaco). También fue evidente que 75% de nuestros pacientes están sobreexpuestos al AMF<sup>3</sup>. No hacemos actualmente en el HIM monitoreo terapéutico de rutina, ya que se ha sugerido que la mejor manera de vigilar a los pacientes es con área bajo la curva de la concentración plasmática vs. tiempo (ABC) y no con C<sub>0</sub>h (niveles en valle) ya que no hay buena correlación entre los niveles en valle y el ABC.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El ácido micofenólico (AMF) es uno de los medicamentos más empleados en la terapia inmunosupresora post trasplante. Es un antiproliferativo que inhibe la inosin-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima limitante en la síntesis de novo de nucleótidos de guanina en linfocitos T y B.

Las principales reacciones adversas asociadas a la administración de AMF son síntomas gastrointestinales (dolor, reflujo, diarrea y vómito), leucopenia y sepsis, que se han relacionado con los niveles pico del AMF. El monitoreo terapéutico se realiza con área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo (ABC), el valor terapéutico de  $ABC_{0-12h}$  es de 30-60  $\mu\text{g/mL}$ .

El AMF se metaboliza por glucuronidación, por la isoenzima UGT1A9, de la cual existen dos polimorfismos en el promotor del gen (2152 C>T y -275 T>A ) relacionados con una exposición menor al AMF y a un mayor riesgo de rechazo (razón de momios de 13.3). El polimorfismo 98 T>C, produce un cambio en la proteína dando una metionina en vez de una treonina. El alelo 98 TT se conoce como \*1/\*1 y el 98 CC como \*3/\*3. Los pacientes con el alelo \*3 tienen niveles de AMF mayores. No se conoce la frecuencia de estos polimorfismos en población mexicana.

## **JUSTIFICACION.**

En nuestro Hospital (Hospital Infantil de México Federico Gómez) no se realiza monitoreo rutinario de los niveles de ácido micofenólico, principalmente debido a que se recomienda monitoreo en base a área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo (ABC) en vez de niveles en valle y esto requiere de seis a ocho puntos de muestreo en un periodo de 12 horas.

En un estudio de investigación realizado recientemente encontramos que 75% de nuestros pacientes tienen  $ABC_{0-12h}$  de ácido micofenólico por arriba de los valores recomendados a pesar de recibir una dosis ponderal apropiada.

## **OBJETIVO GENERAL**

Estudiar las características farmacocinéticas del ácido micofenólico en pacientes pediátricos del hospital infantil de México, antes del trasplante renal y de esta forma ayudar en la prescripción médica del fármaco con la máxima eficacia y una mínima toxicidad posterior al trasplante renal.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Se trató de un estudio prospectivo, en pacientes pediátricos que se encuentran en programa de estudio para realizar trasplante renal ya sea de donador vivo relacionado o de donador fallecido, en quienes se consideró recibirán en el post-trasplante régimen inmunosupresor con micofenolato de mofetilo/micofenolato sódico ó alguna formulación de ácido micofenólico.

Tamaño de la muestra: 10 pacientes que recibieron trasplante renal y posterior a ello formulaciones de ácido micofenólico.



## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Se incluyeron pacientes de 2 a 17 años de edad, que se encuentran en programa de estudio para realizar trasplante renal de donador vivo relacionado o de donador fallecido.
2. Pacientes que vayan a recibir inmunosupresión que incluya formulaciones de micofenolato de mofetilo/micofenolato sódico ó de ácido micofenólico una vez realizado el trasplante.
3. La firma de consentimiento informado por el padre del paciente ó el tutor del paciente y asentimiento del paciente (en mayores de 6 años).

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes a los cuales no pueda terminarse de tomar las suficientes muestras durante el estudio.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Deseo voluntario de abandonar el estudio.

## **ESTUDIO FARMACOCINÉTICO**

Los pacientes fueron captados en la consulta externa del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se les invito a participar en el estudio y los pacientes que aceptaron fueron citados de manera programada al servicio para la de toma de muestras.

El estudio farmacocinético se realizó posterior a una sola dosis de mofetil micofenolato, de 30 días a una semana antes de la fecha programada de trasplante renal en el caso de pacientes que contaban con donador vivo relacionado. Si el paciente no contaba con un donador vivo relacionado y se encontraba en lista de espera riñón de donante fallecido el estudio se realizó en cuanto los padres o tutor de paciente firmaron el consentimiento informado.

Se programó la cita al paciente (pre-trasplante) en la que se realizó un examen médico completo registrándose la edad, el sexo, la causa de IRCT, modalidad de diálisis con la que cuenta, tratamiento concomitante actual y presión arterial, así también se registró la causa de la insuficiencia renal. Se tomará una muestra basal de sangre para los siguientes exámenes de laboratorio: Biometría hemática, transaminasas, proteínas totales y fracciones, creatinina, sodio, potasio, cloro, CO<sub>2</sub>t, colesterol, triglicéridos.

## **TOMA DE MUESTRAS PARA FARMACOCINÉTICA**

Se colocó un yelco en una vena del brazo o mano. Se tomaron los exámenes de laboratorio ya mencionados previamente y una muestra para tiempo 0 de 3.5mL en microtainer con anticoagulante.

Los pacientes recibieron una dosis vía oral de mofetilmicofenolato (Cell-Sept) o (Tevacept) 600mg/m<sup>2</sup>SC como dosis única.

Las siguientes muestras, de 1 ml cada una se tomaron a los siguientes tiempos: 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, y 12 horas. Las muestras de la farmacocinética fueron almacenadas hasta su análisis a -20°C, analizadas en un periodo menor a 2 meses de obtenidas.

El resultado de la farmacocinética una vez realizado se le proporcionó al médico de nefrología tratante.

Una vez realizado el trasplante en los pacientes se anotó fecha, fuente de injerto, estado serológico donador/receptor para CMV y EBV, tiempo de isquemia fría y caliente, HLA y pruebas cruzadas.

El esquema de inmunosupresión que se emplea en nuestro Hospital considera dos bolos de metilprednisolona (Día del trasplante y día 1post-trasplante) posteriormente reciben prednisona oral 2mg/Kg/día y se disminuye progresivamente la dosis, de modo que al mes reciben una dosis de prednisona de 0.5mg/kg/día y a los tres meses 0.1mg/kg día.

Mofetilmicofenolato, inicia el día del trasplante renal a dosis de 600 a 900mg/m<sup>2</sup>SC/día.

Tacrolimus. Se inicia una vez que la creatinina sérica está por debajo de 2mg/mL a dosis de 0.10-0.15mg/Kg/día para tener niveles en valle entre 5 y 10.

Mofetilmicofenolato a las dosis ya señaladas. Actualmente no hacemos monitoreo terapéutico.

El paciente post trasplantado continuará el seguimiento habitual en la consulta externa de nefrología con visitas semanales.

Las concentraciones de ácido micofenólico se realizaron mediante HPLC.

## **ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO**

Se calculo el ABC de la concentración plasmática vs. tiempo usando el método de los trapezoides, Cmin, Cmax y tmax se tomaron directamente de los puntos experimentales y la vida media se calculó estudiando la fase de caída usando el programa WinNonLin versión 6.0.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El proyecto se apegó a las recomendaciones internacionales para Investigación en seres humanos, y al Reglamento de Investigación en Seres Humanos de la Ley General de Salud.

Por los procedimientos a los que fueron sometidos los pacientes, se consideraron de riesgo mínimo, los pacientes recibieron una dosis de mofetilmicofenolato antes de ser trasplantados y el estudio farmacocinético puede producir dolor y flebitis en el sitio toma de las muestras de sangre. La cantidad de la muestra sanguínea no fue mayor al límite establecido por el Reglamento de Investigación en Seres Humanos de la Ley General de Salud.

Se consideró un volumen total de sangre en el estudio farmacocinético de aproximadamente 15ml.

## **RECURSOS MATERIALES**

El proyecto fue realizado en las instalaciones del Laboratorio de Investigación en Nefrología y Mineralización Ósea, así mismo en el Laboratorio Central del Hospital Infantil de México Federico Gómez, el cual cuenta con la infraestructura para la total realización del presente proyecto.

## **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

Para la manipulación tanto del material biológico como de los reactivos a emplear durante el desarrollo del proyecto fue necesario utilizar de manera permanente elementos de protección personal: bata, guantes y en algunos casos protectores como cubre bocas o lentes, mantenidos en buenas condiciones de higiene. Los desechos generados a partir de las muestras biológicas fueron contenidos dentro de un recipiente rojo, específicamente para líquidos. Las puntas para micropipetas, tubos, gasas, algodón entre otros instrumentos que estuvieron en contacto con material biológico, se depositaron en un contenedor especialmente para desechos sólidos. En el caso de los desechos punzocortantes se colocaron en un solo recipiente rojo destinado para ese fin. Cada contenedor se encontró debidamente etiquetado. En cuanto a otro tipo de desechos no biológicos empleados para el trabajo de laboratorio se depositaron en un recipiente destinado a este tipo de productos.



## RESULTADOS.

Diez niños en programa de diálisis peritoneal fueron incluidos en el presente estudio, los datos demográficos encontrados se muestran en la tabla 1. El promedio de edad de nuestros pacientes fue de  $13.6 \pm 3.5$  años, cuatro pacientes fueron del sexo masculino, y seis del sexo femenino, la causa de la enfermedad renal en estadio terminal en 7 pacientes (70%) fue desconocida, la mayoría de nuestros pacientes a su ingreso al hospital se documentaron riñones pequeños lo que no hizo posible realizar biopsia para determinar la etiología de la insuficiencia renal crónica, dos de ellos fue secundario a uropatía y solo uno presento como antecedente glomerulopatía como causa de la enfermedad renal en estadio terminal. Ellos recibieron una dosis única vía oral de micofenolato de  $567 \pm 24$  mg/m<sup>2</sup>. Los parámetros farmacocinéticos son descritos en la tabla 2.

El promedio de  $ABC_{0-12h}$  fue de  $20.3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$  (rango 0-71), el promedio de  $15.5$  (rango 0-34.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), el promedio de  $t_{\text{max}}$   $0.7$  (rango 0-2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Las diferencias observadas entre formulaciones comerciales (Cell Cept o Tevacept), no fueron estadísticamente significativas.

En nuestro estudio se observó que en dos pacientes (20%) no se alcanzaron niveles de ácido micofenólico después de una dosis única vía oral de micofenolato.

En otros dos pacientes (20%) se encontró una determinación de  $ABC_{0-12h}$   $>60\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ .

En el estudio solo un paciente presentó dolor abdominal como reacción adversa una hora después de la administración de micofenolato.

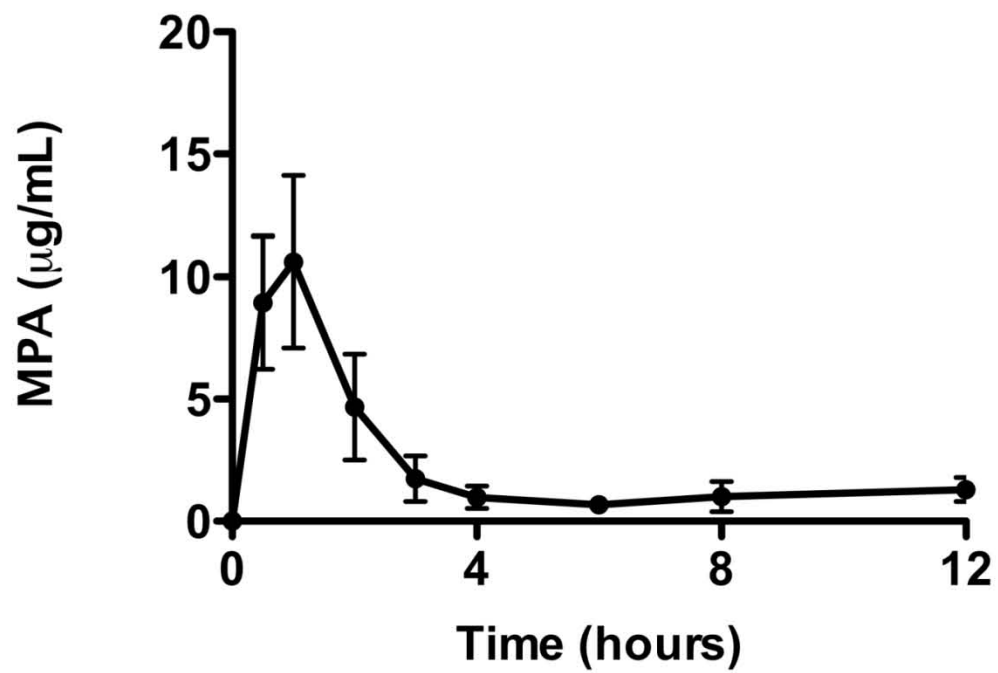
**TABLA 1. Demografía de los pacientes**

<b>Característica</b>	<b>Total n =10</b>	<b>Cell Cept n= 6</b>	<b>Tevacept n=4</b>
<b>Edad (años ± DS)</b>	<b>13.5 ± 3.5</b>	<b>13.8 ± 3.6</b>	<b>13.25 ± 2.7</b>
<b>Masculino/femenino</b>	<b>4/6</b>	<b>2/4</b>	<b>2/2</b>
<b>Causa de IRCT n%</b>			
<b>Desconocido</b>	<b>7 (70 %)</b>	<b>4 (66.6%)</b>	<b>3 (75%)</b>
<b>Uropatía</b>	<b>2 (20 %)</b>	<b>1 (16.7%)</b>	<b>1 (25%)</b>
<b>Glomerulopatía</b>	<b>1 (10%)</b>	<b>1 (16.7%)</b>	<b>0</b>
<b>MMF Dosis (mg/m<sup>2</sup> SC ± DS)</b>	<b>567 ± 24</b>	<b>562 ± 23</b>	<b>575 ± 56</b>

**TABLA 2. Parámetros farmacocinéticos. Valores como mediana y percentil 25 y 75.**

<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<b>n=10</b>	<b>Cell Cept n= 6</b>	<b>Tevacept n=4</b>	<b>Valor p</b>
<b>MPA C<sub>12h</sub> (µg/mL)</b>	<b>0 (0, 4.1)</b>	<b>0 (0,4.1)</b>	<b>0 (0, 2.7)</b>	<b>1.0</b>
<b>AUC<sub>0-12h</sub> (µg*h/mL)</b>	<b>20 (0, 71)</b>	<b>20.4 (0, 66)</b>	<b>23 (0,71)</b>	<b>0.83</b>
<b>C<sub>max</sub> (µg/mL)</b>	<b>15.5 (0, 34.9)</b>	<b>15.6 (0, 24)</b>	<b>12 (0, 34.9)</b>	<b>0.83</b>
<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	<b>0.7 (0, 2)</b>	<b>0.7 (0,1)</b>	<b>0.7 (0, 2)</b>	<b>1.0</b>

TABLA 3. Grafica de área bajo la curva.



## CONCLUSIONES.

- ⦿ En el estudio observamos que el 20% de los pacientes incluidos presentaron  $ABC_{0-12h}$  alta para los valores recomendados con dosis única de ácido micofenólico; por lo anterior estos pacientes deberían recibir dosis bajas de este fármaco y con ello evitar eventos adversos asociados como los ya descritos.
- ⦿ En el 20% de los pacientes no se detectaron niveles de ácido micofenólico después de dosis única.
- ⦿ Consideramos que es necesario estudiar los polimorfismos de la *UGT1A9* lo cual podría explicar la diferencia en biodisponibilidad que existe en estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006;6:1111-31.
2. Shehata M, Bhandari S, Venkat-Raman G, et al. Effect of conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium on maximum tolerated dose and gastrointestinal symptoms following kidney transplantation. *Transpl Int* 2009;22:821-30.
3. Reyes H, Hernandez AM, Valverde S, et al. Efficacy and safety of conversion of mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in Mexican renal transplant children. *Pediatr Transplant* 2010;14:746-752.
4. Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Ehrich JH. Improved gastrointestinal symptom burden after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in kidney transplanted children. *Pediatr Transplant* 2008;12:640-2.
5. Sokoloski JA, Sartorelli AC. Effects of the inhibitors of IMP dehydrogenase, tiazofurin and mycophenolic acid, on glycoprotein metabolism. *Mol Pharmacol* 1985;28:567-73.
6. Srinivas TR, Schold JD, Meier-Kriesche HU. Mycophenolate mofetil: long-term outcomes in solid organ transplantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2006;2:495-518.
7. Staatz CE, Duffull SB, Kiberd B, Fraser AD, Tett SE. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid during the first week after renal transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:507-16.
8. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:13-58.

9. Esquivel A, Gonzalez-Ramirez R, Alberu J, Gracida C, Medeiros M, Castaneda-Hernandez G. Comparison of dissolution properties of 2 enteric-coated formulations containing mycophenolate sodium: Myfortic vs Femulan. *Transplant Proc* 2010;42:353-6.
10. Shaw LM, Korecka M, van Breeman R, Nowak I, Brayman KL. Analysis, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin Biochem* 1998;31:323-8.
11. Barraclough KA, Lee KJ, Staats CE. Pharmacogenetic influences on mycophenolate therapy. *Pharmacogenomics*;11:369-90.
12. Prausa SE, Fukuda T, Maseck D, et al. UGT genotype may contribute to adverse events following medication with mycophenolate mofetil in pediatric kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:495-500.
13. Levesque E, Benoit-Biancamano MO, Delage R, Couture F, Guillemette C. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil and its glucuronide metabolites in healthy volunteers. *Pharmacogenomics* 2008;9:869-79.
14. van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, et al. UGT1A9 -275T>A/-2152C>T polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:319-27.
15. van Gelder T, Klupp J, Barten MJ, Christians U, Morris RE. Comparison of the effects of tacrolimus and cyclosporine on the pharmacokinetics of mycophenolic acid. *Ther Drug Monit* 2001;23:119-28.
16. Undre NA, van Hooff J, Christiaans M, et al. Pharmacokinetics of FK 506 and mycophenolic acid after the administration of a FK 506-based regimen in combination with mycophenolate mofetil in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:1299-302.
17. van Gelder T, Smak Gregoor PJ, Weimar W. Drug interaction between mycophenolate mofetil and tacrolimus detectable within therapeutic mycophenolic acid monitoring in renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 2000;22:639.

18. Vietri M, Pietrabissa A, Mosca F, Pacifici GM. Mycophenolic acid glucuronidation and its inhibition by non-steroidal anti-inflammatory drugs in human liver and kidney. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:659-64.
19. Vietri M, Pietrabissa A, Mosca F, Pacifici GM. Inhibition of mycophenolic acid glucuronidation by niflumic acid in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:93-7.
20. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf* 2001;24:645-63.
21. Arns W. Noninfectious gastrointestinal (GI) complications of mycophenolic acid therapy: a consequence of local GI toxicity? *Transplant Proc* 2007;39:88-93.
22. Bennett WM. Immunosuppression with mycophenolic acid: one size does not fit all. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2414-6.
23. Barbari A, Stephan A, Masri MA, et al. Mycophenolic acid plasma trough level: correlation with clinical outcome. *Exp Clin Transplant* 2005;3:355-60.
24. Behrend M, Lueck R, Pichlmayr R. Mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide trough levels after renal transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:2936-8.
25. Ferraris JR, Tambutti ML, Prigoshin N, Grosman M, Cardoni RL. Conversion from mycophenolate mofetil to delayed formulation in pediatric renal transplantation: Higher mycophenolic acid predose level but no changes in the immune biomarkers. *Pediatr Transplant* 2009.



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ"  
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN  
ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

**Título del estudio: FARMACOCINÉTICA DEL ÁCIDO MICOFENÓLICO EN  
NIÑOS MEXICANOS PRE TRASPLANTE RENAL**

**Introducción**

Deseamos a invitarlo a participar en este estudio de investigación que se llevará cabo en el Hospital Infantil de México.

Su participación es voluntaria. Usted puede decidir no participar o puede retirarse del estudio en cualquier momento. En cualquier caso no perderá ninguna forma de atención médica en el Hospital.

La investigación puede proporcionar información que ayude, en el futuro inmediato, a otros niños con la misma enfermedad que la de su hijo(a).

Antes de decidir participar, lea con cuidado el presente documento y tómese el tiempo que requiera para realizar cualquier pregunta o discutir este estudio con cualquier persona que participe en la investigación, con su familia o con cualquier otro profesional de la salud.

**Finalidad del estudio**

El micofenolato es un medicamento que su hijo(a) recibe para prevenir el rechazo. Este fármaco inhibe una enzima llamada inosin-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), que se encuentra en unas células llamadas linfocitos y que participan en el desarrollo del rechazo del riñón trasplantado.

Se sabe que los niveles del medicamento pueden variar en cada persona dependiendo de las enzimas que se encargan de sacarlo de la sangre y la cantidad de enzimas está determinada por la genética.

El propósito del estudio es estudiar los genes que regulan las enzimas que participan en el metabolismo del micofenolato y relacionarlo con los niveles de micofenolato en sangre y la expresión de la IMPDH en linfocitos.

### **Procedimiento del estudio**

Si usted acepta que su hijo(a) participe en este estudio se le realizarán dos visitas con toma de muestra de sangre para este fin.

La primera visita se realizará de 7 a 30 días antes de la fecha programada de trasplante renal. Si su hijo(a) se encuentra en lista de espera para riñón de donante fallecido la primera visita podrá realizarse en cuanto acepte la participación en este estudio.

En la primera visita (pre-trasplante) se realizará examen médico y se le puncionará una vena del brazo, posteriormente se le dará una dosis única de micofenolato, medicamento que se da de rutina en el post-trasplante. Se tomarán muestras de sangre en diferentes tiempos para ver cómo maneja el cuerpo el medicamento (micofenolato), para esto se toman 8 muestras de sangre en un periodo de 12 horas, en las que se medirán los niveles del medicamento, también se extraerá el ADN para el estudio genético y se medirá la expresión de la enzima IMPDH en linfocitos. El volumen total de sangre que se tomará en esta visita es de una cucharada y media (15ml). Los resultados obtenidos se proporcionarán al médico tratante.

A los tres meses post-trasplante se realiza una segunda y última visita en la que se tomarán los mismos exámenes que en la primera excepto la muestra para estudio genético, con un volumen de sangre aproximado de 1 cucharada (10ml).

### Riesgos y molestias

Su niño puede presentar dolor en el sitio de la punción venosa; este dolor cede en los siguientes minutos después de la punción. Si la vía venosa que se coloca para tomar las muestras se tapa, puede ser necesario realizar una segunda punción.

### **Beneficios**

El conocer el genotipo de las enzimas que manejan el micofenolato permitirá ajustar mejor la dosis del medicamento.

### **Procedimientos alternativos y costos**

Actualmente no se hace vigilancia rutinaria de los niveles de micofenolato en los niños trasplantados en nuestro hospital.

La obtención de la muestra de sangre y los estudios de genotipificación, niveles de micofenolato y expresión de la enzima IMPDH no tendrán costo para usted.

### Accesibilidad de los investigadores y confidencialidad

Los médicos que atienden a su hijo estarán en todo momento, dispuestos a responder a todas sus preguntas e inquietudes respecto a los resultados del estudio que se realizará a su hijo.

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de los resultados de los exámenes practicados en la muestra de sangre de su hijo. Solamente usted y los médicos conocerán el resultado del estudio.

Durante el estudio usted recibirá información de los resultados que se vayan obteniendo del mismo con el fin de actualizar ante usted la información científica al respecto y que usted pueda tomar las decisiones siguientes con mayor fundamento.

### Normas acerca de las lesiones relacionadas con la investigación

Cualquier efecto colateral que se derive de la toma de la muestra de sangre será atendido prontamente con los recursos del hospital.

Problemas o preguntas

Si surgiera algún problema o tuviese usted una pregunta con respecto a este estudio, a sus derechos como participante en la investigación o cualquier situación relacionada con la misma, debe comunicarse con los investigadores que participan en este estudio: Dra. Mara Medeiros y M. en C. Pilar Garcia Roca del Laboratorio de Investigación de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Tel. 52-28-99-17, extensión 2633.

Documento de consentimiento

Usted puede decidir no participar en el estudio. En cualquier caso, no perderá ninguna prestación a la que tenga derecho. Le sugerimos que conserve copia de este documento para consultarlo posteriormente.

He leído las explicaciones acerca de este estudio y se me ha dado la oportunidad de discutir las y de hacer preguntas. Por este medio otorgo mi consentimiento para participar en este estudio.

Nombre del sujeto de estudio:

Registro:

Nombre y Firma de padre, madre o tutor responsable del niño:

Fecha:

**Testigo 1**

Nombre:

Dirección:

Relación con el paciente

Firma:

**Testigo 2**

Nombre:

Dirección:

Relación con el paciente:

Firma:

Médico responsable:

Nombre, posición en el Hospital

Teléfono

Firma.

Nombre del Investigador principal en donde puede referir al familiar en caso de duda: Dra. Mara Medeiros Domingo, Laboratorio de Investigación en Nefrología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Tel. 52-28-99-17, Ext. 2633.

HOJA DE REGISTRO DE DATOS.

Numero:

Nombre:

Registro:

Edad:

Fecha:

Fecha del trasplante:

SEXO	M	F
------	---	---

TRDVR	TRDC
PESO:	SC:
DOSIS DE MMF:	MARCA:

Muestra	hora
0	
0.5	
1	
2	
3	
4	
6	
12	

TRATAMIENTO ACTUAL:

REACCIONES ADVERSAS:

