

BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS

Número 14

Micofenolato en síndrome overlap (LES/Sjögren). Infección por micobacterias atípicas.

AUTORES: ALBA MURADÁS LAMAS, Iván Beltrá Picó Y PATRICIO MÁS SERRANO

GRUPO FARMACOLÓGICO: Inmunosupresores, inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH)¹.

MECANISMO DE ACCIÓN: Profármaco que, tras su absorción, se hidroliza casi por completo a ácido micofenólico (MPA). El MPA inhibe de forma reversible y selectiva la inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), sobre todo la isoforma II predominante en linfocitos T y B activados. Al bloquear IMPDH se frena la vía *de novo* de síntesis de guanosina, se agotan los nucleótidos GTP/dGTP y se detiene la proliferación clonal de los linfocitos ¹.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS ²:

- Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos renales, hepáticos o cardíacos.
- *Off-label*: Nefropatía lúpica (clase III–V), síndrome nefrótico, vasculitis ANCA, uveítis y enfermedades autoinmunes sistémicas.

PRESENTACIONES DISPONIBLES ³:

- Comprimidos / cápsulas recubiertas (VO): 1) Micofenolato de mofetilo: 250 y 500 mg; 2) Ácido micofenólico: 180 y 320 mg.
- Polvo para suspensión oral (VO): 200 mg/ml.
- Polvo para solución inyectable (IV): 500 mg.

POSOLOGÍA EN NEFRITIS LÚPICA ²:

- Fase de inducción (3- 6 meses): 2 a 3 g/día en 2 dosis divididas
- Fase de mantenimiento (≥1 año): 1–2 g/día (generalmente 500 mg–1 g cada 12 h).

Alternativa eficaz a la ciclofosfamida, con mejor perfil de seguridad.

REACCIONES ADVERSAS: Digestivas (diarrea, náuseas, dolor abdominal), hematológicas (leucopenia, anemia, trombocitopenia), mayor riesgo de infecciones (urinarias, respiratorias, herpes, CMV), otros (rash, alopecia, hepatotoxicidad leve, teratogenicidad)¹.

INTERACCIONES CLÍNICAMENTE RELEVANTES ^{1,2}: La rifampicina, un potente inductor enzimático, reduce significativamente la exposición al ácido micofenólico (MPA), metabolito activo del micofenolato mofetilo (MMF).

Este efecto se debe a:

- Inducción de las enzimas UGT1A9 y UGT2B7, responsables de la glucuronidación hepática de MPA a su metabolito inactivo (MPAG), acelerando su aclaramiento y disminuyendo el AUC total.
- Inducción de transportadores biliares (MRP-2) en la membrana canalicular del hepatocito, facilitando la secreción biliar de MPAG. El metabolito sale antes al intestino y se elimina con mayor facilidad, contribuyendo a la caída de las concentraciones plasmáticas de MPA.
- Inhibición de la recirculación enterohepática por alteración de la microbiota intestinal, disminuyendo la conversión de MPAG a MPA en el intestino por la β -glucuronidasa. Al desaparecer este “pico secundario” de reabsorción, se pierde hasta un 20–30 % extra del AUC.

Asimismo, se debe vigilar la administración conjunta con antiácidos, ciclosporina y aciclovir, entre otros.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS ¹:

Absorción: Rápida y extensa tras administración oral. El MMF se hidroliza casi por completo a ácido micofenólico (MPA) antes de llegar a la circulación. Su biodisponibilidad media, basada en el AUC del MPA, es del 94% respecto a la vía intravenosa. Los alimentos retrasan el pico (puede reducir la $C_{m\acute{a}x}$ del MPA en aproximadamente un 40%) pero no alteran el AUC.

Distribución: Alta unión a proteínas plasmáticas (97%, principalmente a albúmina). La recirculación enterohepática del MPA da lugar a picos secundarios de concentración plasmática entre las 6 y 12 horas tras la administración. La administración concomitante de colestiramina (4 g tres veces al día) puede reducir el AUC del MPA en un 40%, lo que evidencia la importancia de esta recirculación.

Metabolismo: Extenso, principalmente hepático e intestinal. El MPA se glucuronida vía UGT1A9/2B7 principalmente a MPAG (glucurónido fenólico inactivo) y, en menor grado, a Ac-MPAG (acilglucurónido potencialmente tóxico, relacionado con efectos adversos como diarrea y leucopenia). Parte del MPAG se reconvierte en MPA libre gracias a la recirculación enterohepática.

Recirculación enterohepática: El MPAG se elimina por la bilis y llega al intestino, donde la β -glucuronidasa de la microbiota lo hidroliza de nuevo a MPA. Cuando se administran antibióticos que alteran la flora, como la rifampicina, el proceso se interrumpe y ese aporte se pierde.

Eliminación: Aproximadamente el 70 -90% se elimina por vía biliar como MPAG, mientras que <10% se excreta de forma inalterada o como metabolitos menores por vía renal.

MODELO FARMACOCINÉTICO ¹: Modelo bicompartimental con absorción rápida de primer orden y recirculación enterohepática; pico inicial a 0,5–1 h y segundo pico a 6–12 h tras la liberación biliar de MPAG.

Covariables relevantes ^{1,2}:

- Albúmina baja / proteinuria alta → aumenta la fracción libre y el Cl/F.
- Corticoides e inflamación sistémica → inducen UGT y elevan el Cl/F.
- Fármacos: rifampicina o antiepilépticos (inductores UGT) ↓AUC; ciclosporina (inhibe MRP2) ↓EHC y también ↓AUC, mientras que tacrolimus no la bloquea.

Estos factores justifican el uso de modelos poblacionales y monitorización mediante AUC más que concentraciones puntuales.

Parámetros poblacionales: Cl/F 15-25 L h⁻¹ (algo más alto que en trasplante estable porque los pacientes suelen tener hipoalbuminemia, inflamación y corticoides); Vc: 20-25 L; t_{1/2}: 9 – 17h (justifica la administración cada 12 h en la mayoría de indicaciones)².

INTERVALO TERAPÉUTICO OBJETIVO: El intervalo terapéutico recomendado para el ácido micofenólico (MPA) en pacientes con nefritis lúpica, basado en la exposición plasmática medida por el área bajo la curva (AUC_{0–12}), es de 30 a 60 h·mg/L. Estudios han demostrado que valores ≥35–45 h·mg/L se asocian a mayores tasas de remisión renal y mejor control inmunológico, especialmente durante la fase de inducción. La interpretación del AUC debe individualizarse según el estado clínico del paciente, fase del tratamiento (inducción vs. mantenimiento), y presencia de interacciones farmacológicas ².

MONITORIZACIÓN ²:

- Índice de eficacia: AUC_{0–12} h total; el C₀ aislado no predice respuesta.
- Rango diana: respuesta renal sostenida con AUC ≥ 45 mg · h/L.
- Muestreo limitado: modelo bayesiano con 3 muestras (0 h, 1 h y 2 h) reproduce la AUC con r² > 0,9, facilitando la TDM ambulatoria (curva abreviada).
- Cuando medir: inicio o cambio de dosis, introducción/suspensión de inductores/inhibidores, brote clínico o toxicidad. La nueva guía KDIGO 2024 sugiere usar TDM cuando la respuesta sea insuficiente o la toxicidad lo aconseje.

MOTIVO MONITORIZACIÓN PK:

- Elevada variabilidad inter e intraindividual (albúmina, proteinuria, peso...)
- Interacciones: inductores (rifampicina, fenitoína), antiácidos, colestiramina o sevelámero (↓absorción).
- Necesidad de alcanzar un rango de exposición eficaz (AUC_{0-12} entre 30–60 h·mg/L).
- Farmacocinética no lineal.
- Disponibilidad de la técnica.

CASO CLÍNICO: INTERACCIÓN MMF Y RIFAMPICINA

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, multisistémica e inflamatoria, caracterizada por la pérdida de la autotolerancia inmunológica y la producción sostenida de autoanticuerpos dirigidos contra diversos componentes nucleares y citoplasmáticos. Estos autoanticuerpos forman inmunocomplejos que se depositan en distintos tejidos, desencadenando una respuesta inflamatoria que puede provocar daño progresivo y permanente en órganos diana ⁴.

Su curso clínico es heterogéneo, con períodos de remisión y exacerbación. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen síntomas constitucionales (fiebre, astenia), afectación mucocutánea (eritema malar, fotosensibilidad, úlceras orales), articular (artritis no erosiva), hematológica (anemia hemolítica autoinmune, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia), renal (nefritis lúpica) y neurológica (convulsiones, psicosis, neuropatía periférica), siendo estas últimas indicadoras de mal pronóstico ^{4,5}.

A nivel epidemiológico, el LES afecta predominantemente a mujeres en edad fértil (70 - 90%) con una relación mujer:hombre de 9:1, lo que sugiere un papel modulador de los estrógenos. La incidencia varía geográficamente, con mayor prevalencia en poblaciones afroamericanas, hispanas, asiáticas y nativas americanas, quienes además presentan formas más graves, mayor frecuencia de nefritis lúpica y mayor mortalidad asociada ⁵. En Europa, la prevalencia oscila entre 40 y 100 casos por cada 100.000 habitantes; en España, se sitúa alrededor de 91 por 100.000 ⁶.

La fisiopatología del LES es compleja y multifactorial, implicando factores genéticos (asociaciones con alelos HLA-DR2, HLA-DR3), hormonales (estrógenos), ambientales (radiación UVB, exposición al silicio, virus como Epstein-Barr) y farmacológicos (fármacos como hidralazina, procainamida, isoniazida y anti-TNF)^{7,8}.

El diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos e inmunológicos como los propuestos por la EULAR/ACR en 2019, que otorgan puntuación a diversas manifestaciones sistémicas y marcadores serológicos como los ANA (anticuerpos antinucleares), anti-dsDNA, anti-Sm, anticuerpos antifosfolípidos, hipocomplementemia y pruebas directas de Coombs positivas. La positividad de ANA es un criterio de entrada indispensable ⁴.

El tratamiento es individualizado según la severidad del compromiso orgánico. En formas leves, se utilizan antipalúdicos como la hidroxicloroquina, que también ejerce un efecto protector renal y cardiovascular, además de AINEs para control sintomático ². Las formas moderadas o graves requieren glucocorticoides sistémicos combinados con inmunosupresores como micofenolato mofetilo (MMF), ciclofosfamida, azatioprina o metotrexato, reservando terapias biológicas (como belimumab o rituximab) para casos refractarios o con alta actividad inmunológica ^{2,7}.

El síndrome de Sjögren afecta a las glándulas exocrinas, provocando xeroftalmía y xerostomía, pudiendo asociarse al LES, contribuyendo a manifestaciones extraglandulares como artritis, vasculitis, neuropatías y nefritis ⁸.

La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones más graves del LES y está presente en hasta el 60% de los pacientes a lo largo de la evolución, es una de las principales causas de morbilidad. Resulta del depósito glomerular de complejos inmunes, provocando proteinuria, hematuria, hipertensión y deterioro progresivo de la función renal. Su diagnóstico se confirma mediante biopsia renal, indispensable para establecer la clase histológica según la clasificación ISN/RPS (clases I–VI). Las clases proliferativas (III y IV) requieren tratamiento inmunosupresor intensivo para preservar la función renal y evitar la progresión a enfermedad renal crónica ⁹.

Sin embargo, la inmunosupresión prolongada en pacientes con LES incrementa el riesgo de infecciones oportunistas, incluyendo aquellas causadas por micobacterias no tuberculosas (MNT). Dentro de este grupo, el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) es uno de los más frecuentes y problemáticos, especialmente en pacientes con linfopenia severa o en tratamiento con regímenes agresivos ^{10,11}.

El tratamiento del MAI incluye esquemas prolongados con múltiples antibióticos como macrólidos, etambutol y rifampicina. Esta última es un potente inductor enzimático del citocromo P450 y de la glucuronidación, lo que disminuye significativamente los niveles plasmáticos de MMF y otros inmunosupresores, comprometiendo su eficacia ¹². Por tanto, el manejo clínico de estas infecciones en pacientes con LES requiere un enfoque multidisciplinario, con ajustes farmacológicos cuidadosos y monitorización terapéutica de fármacos para evitar recaídas autoinmunes y controlar la infección ¹².

CASO CLÍNICO

Presentamos un caso clínico de una paciente con síndrome de superposición LES/Sjögren con nefritis lúpica clase IV, que desarrolló una infección pulmonar por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) durante el tratamiento con micofenolato mofetilo (MMF). La introducción de rifampicina, fármaco con interacciones relevantes, provocó una disminución significativa del AUC del MMF, lo que requirió monitorización farmacocinética secuencial y ajuste posológico (MwPharm v3.81 MSDOS). El seguimiento individualizado permitió mantener control inmunológico y estabilidad clínica sin reactivación de la enfermedad ni toxicidad.

EL PACIENTE

Mujer 60 años

Peso 56 kg

Talla 163 cm

Antecedentes

Síndrome overlap LES/Sjögren

Vasculitis cutánea

Raynaud

Nefropatía lúpica tipo IV

Osteoporosis

Masa anexial en seguimiento por ginecología

Enfermedad inflamatoria pélvica

Tratamiento habitual

Atorvastatina 20 mg/24h vo

Ácido ibandróico 150 mg / 30 días vo

Hidroxicloroquina 200 mg/24h vo

Enalapril 5 mg/ 24h vo

Hidroferol 0.266 mg/30 días vo

Micofenolato de mofetilo 500 mg/12h vo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 60 años con antecedentes de síntomas compatibles con una enfermedad autoinmune sistémica, destacando lesiones purpúricas intermitentes, xeroftalmía, xerostomía, fiebre y artralgias, de 8 años de evolución. En junio de 2020 se confirmó el diagnóstico de síndrome de Sjögren primario con crioglobulinemia asociada, tras un perfil inmunológico notablemente positivo: ANA en título 1:1280, anti-dsDNA 164 UI/L, anti-Ro52 y anti-Ro60 positivos, hipocomplementemia (C3: 73 mg/dL; C4: <2 mg/dL), crioglobulinas positivas, linfopenia, microhematuria dismórfica y proteinuria mínima. ANCA y AAF fueron negativos, lo que ayudó a descartar otras vasculitis sistémicas. La elevación

moderada de la VSG (38 mm/h) con PCR normal (0.77 mg/dL) era sugestiva de actividad inmunológica crónica sin sobreinfección concomitante.

Inicialmente se instauró tratamiento con prednisona, calcio/colecalciferol, ácido risedrónico e hidroferol, con buena respuesta parcial. Sin embargo, en septiembre de 2020, ante la reaparición de púrpura, se intensificó el tratamiento inmunomodulador añadiendo hidroxicloroquina y metotrexato. Posteriormente en octubre de 2020, la paciente presentó hipertensión arterial (155/110 mmHg) y proteinuria significativa (cociente proteína/creatinina [CPC]: 3.3 mg/g). Ante estos hallazgos, se realizó una biopsia renal que confirmó nefritis lúpica clase IV (proliferativa difusa), la forma más agresiva y frecuente en pacientes con lupus. Se redefinió el diagnóstico como un síndrome de superposición LES/Sjögren, también evidenciado por manifestaciones sistémicas como polineuropatía periférica y síndrome de Raynaud. Se inició entonces tratamiento inmunosupresor con prednisona 40 mg/día y micofenolato mofetilo (MMF) 500 mg/12h, que logró una buena respuesta clínica y estabilización renal.

La evolución fue favorable durante tres años, hasta diciembre de 2023, cuando la paciente desarrolló síntomas respiratorios (disnea y tos seca). La tomografía de alta resolución (TCAR) reveló opacidades nodulares, impactación mucosa y bronquiectasias, hallazgos sugestivos de infección por micobacterias no tuberculosas (MNT). La broncoscopia confirmó la presencia de *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), con perfil de sensibilidad favorable a claritromicina, moxifloxacino, amikacina y linezolid. Dada la estabilidad clínica y el riesgo de interacciones farmacológicas, se optó inicialmente por una conducta expectante con vigilancia.

En agosto de 2024, ante progresión radiológica pulmonar evidenciada en PET-TAC, se inició tratamiento específico con azitromicina 500 mg, rifampicina 600 mg y etambutol 1400 mg, en pauta intermitente (tres veces por semana). Esta decisión implicó una evaluación cuidadosa de interacciones, en particular entre rifampicina y MMF, ya que rifampicina induce la enzima UGT1A9 responsable de la glucuronidación del ácido micofenólico (MPA), reduciendo su biodisponibilidad y eficacia inmunosupresora. Por lo que se llevó a cabo la monitorización farmacocinética del MMF utilizando el software MwPharm, y mediante la obtención de los valores de AUC en lugar de valores aislados como la concentración valle, debido a que el micofenolato mofetilo (MMF):

- Tienen una farmacocinética no lineal con picos secundarios alrededor de 6–12 horas tras la administración debido a la recirculación enterohepática, por tanto, un nivel valle no captura ni ese segundo pico ni el área bajo la curva, y puede ser engañosamente bajo.
- AUC correlaciona mejor con eficacia y seguridad. Representa cuánto fármaco está disponible sistemáticamente para ejercer su efecto terapéutico (o tóxico).
- Objetivo terapéutico del AUC: para pacientes con nefritis lúpica, se ha propuesto un AUC objetivo entre 30–60 h·mg/L como rango terapéutico eficaz y seguro.
- Amplia variabilidad interindividual.

En primer lugar se extrajo una curva basal previa al inicio del tratamiento con rifampicina que mostró un AUC de 26,8 h·mg/L, Vc: 13,90 L, Cl: 19,44 L/h y $t_{1/2}$: 17h. Posteriormente se extrajo una segunda curva tras el inicio del tratamiento con rifampicina, donde se evidenció una disminución marcada del AUC a 16,44 h·mg/L, con aumento del volumen de distribución (Vc: 133,20 L), del aclaramiento (Cl: 34,28 L/h) y una reducción de la semivida ($t_{1/2}$: 11,45 h), lo que confirmó una pérdida significativa de exposición a MMF.

Ante esta situación, se ajustó la dosis de MMF a 750 mg cada 12 horas, con la previsión de alcanzar un AUC estimado de 24,34 h·mg/L. Un mes después, una nueva curva farmacocinética confirmó la adecuación del ajuste, que mostró un AUC de 26,5 h·mg/L, similar al basal, con Vc: 55,25 L, Cl: 33,69 L/h y $t_{1/2}$: 9,15 h. Clínicamente, la paciente se encontraba estable, sin deterioro renal ni signos de reactivación autoinmune, por lo que se decidió mantener la pauta y continuar con controles periódicos.

MÉTODO SOAP: MONITORIZACIÓN MMF

Problema médico	Objetivo farmacéutico
Paciente con síndrome overlap (LES/Sjögren) con coinfección por Mycobacterium avium-intracellulare (MAI) durante el tratamiento con micofenolato mofetilo (MMF)	Optimizar la exposición sistémica al ácido micofenólico (MPA), principio activo del micofenolato mofetilo (MMF), en un contexto clínico de interacción farmacocinética significativa inducida por rifampicina

Subjetivo

La paciente presenta **disnea progresiva y tos seca**.

Objetivo

Se realizó una tomografía de alta resolución (TCAR) que reveló opacidades nodulares, impactación mucosa y bronquiectasias, hallazgos sugestivos de infección por micobacterias no tuberculosas (MNT). Adicionalmente también se lleva a cabo una broncoscopia que confirma la infección por Mycobacterium avium-intracellulare (MAI).

Análisis

Ante la progresión pulmonar de las opacidades observada en el PET-TAC se decide iniciar tratamiento específico con azitromicina 500 mg, rifampicina 600 mg y etambutol 1400 mg, en pauta intermitente (tres veces por semana) en coadministración con MMF 500 mg/12h indicado para el tratamiento del síndrome de superposición LES/Sjögren con nefritis lúpica de clase IV. La rifampicina induce una reducción significativa de la exposición al MPA, comprometiendo el efecto inmunosupresor.

Plan

Con el objetivo de garantizar una exposición adecuada al ácido micofenólico (MPA) durante el tratamiento concomitante con rifampicina, a fin de mantener la eficacia inmunosupresora del micofenolato mofetilo (MMF) se decide la realización de la monitorización farmacocinética individualizada utilizando el programa MwPharm para la realización del ajuste.

Para ello, se buscó mantener el área bajo la curva (AUC) dentro de un intervalo terapéutico eficaz (aproximadamente 30–60 h·mg/L), que garantice una adecuada inmunosupresión sin comprometer la seguridad del tratamiento.

Dado que la rifampicina actúa como un potente inductor enzimático de las uridina-difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT1A9 y UGT2B7), acelerando la glucuronidación del MPA y reduciendo su biodisponibilidad, el enfoque farmacocinético se centró en:

- Cuantificar el impacto de la interacción utilizando curvas abreviadas de concentración-tiempo y análisis poblacional a través del software MwPharm.
- Evaluar y comparar los parámetros farmacocinéticos clave (volumen de distribución, aclaramiento y semivida) antes y después del inicio de la rifampicina.
- Ajustar la posología de MMF de forma individualizada, en función de la reducción del AUC, para restituir niveles de exposición comparables a los basales.
- Confirmar la eficacia del ajuste posológico mediante una curva de control posterior y seguimiento clínico-analítico, garantizando la estabilidad inmunológica del paciente.

Seguimiento

Previamente al inicio del tratamiento con rifampicina se extrae una primera curva basal abreviada de MMF para determinar el AUC y conocer la exposición de la que se parte y con la cual la paciente se encuentra clínicamente estable. Se extrae un nivel en valle previo a la dosis de MMF 500 mg, otro nivel tras una hora de la administración (C1) y un tercer nivel tras dos horas de la administración (C2) (Tabla 1).

Tabla 1. Concentraciones plasmáticas basales de MMF (500 mg/12h) tomadas a las 0h, 1h y 2h postdosis. Datos procesados con MwPharm.

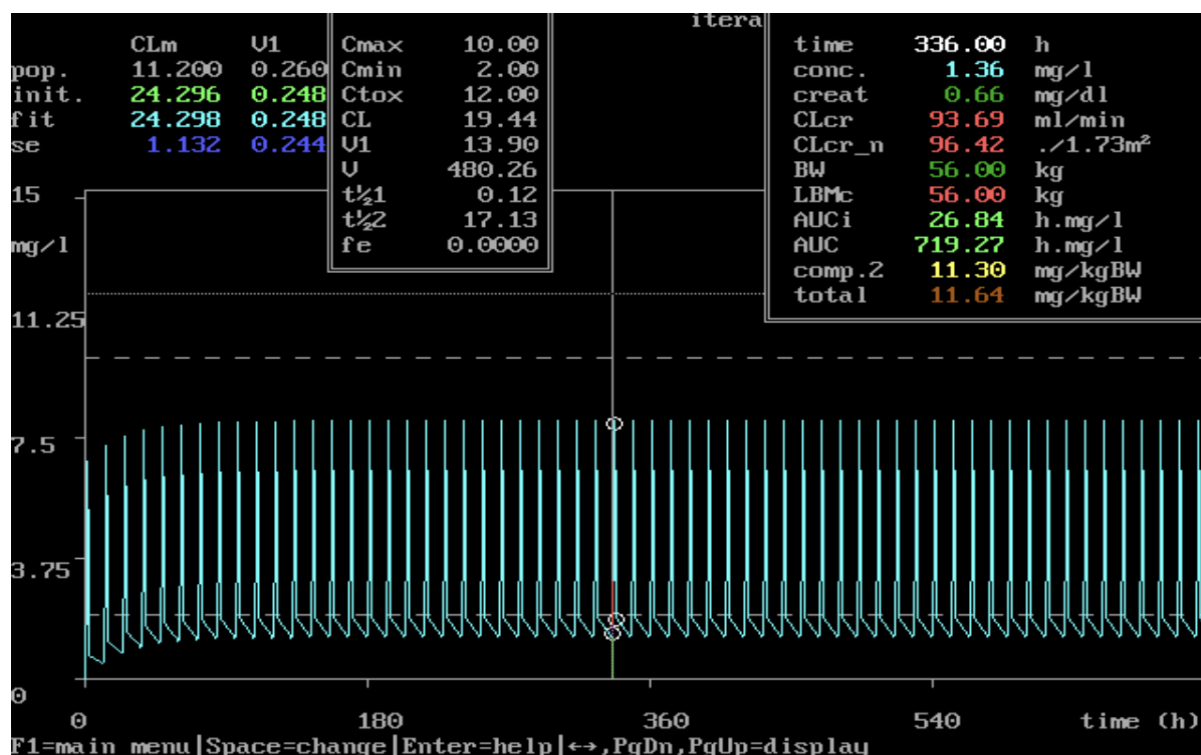
CURVA BASAL	C obs	C est
VALLE	1,4	1,4
POST-1h	7,9	8,0
POST-2h	1,9	1,8

*AUC= 26,8 h·mg/L

**C obs: concentración observada / C est: concentración estimada

La monitorización farmacocinética se realizó utilizando el software MwPharm, obteniéndose en esa primera curva basa un AUC de 26,84 h·mg/L, Vc: 13,90 L, Cl: 19,44 L/h y $t_{1/2}$: 17h (Gráfico 1).

Gráfico 1. Curva basal de MMF 500 mg/12h



Posteriormente, tras el inicio del tratamiento con rifampicina, se realizó una segunda curva (Tabla 2). Idealmente entre 10 - 14 días tras el inicio, ya que en este momento ya se ha alcanzado la inducción máxima y unos niveles estables, por lo que las mediciones farmacocinéticas (AUC, CI, Vc) reflejarán el efecto máximo sobre el metabolismo del MPA¹³.

Esta segunda curva evidenció una disminución marcada del AUC a 16,44 h·mg/L, y cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos (Gráfico 2).

Tabla 2. Concentraciones plasmáticas de MMF 500 mg/12h tras el inicio del tratamiento con Rifampicina, tomadas a las 0h, 1h y 2h postdosis. Datos procesados con MwPharm.

1º CURVA RIFAMPICINA	C obs	C est
VALLE	0,9	0,9
POST-1h	1,6	1,8
POST-2h	2,9	2,1

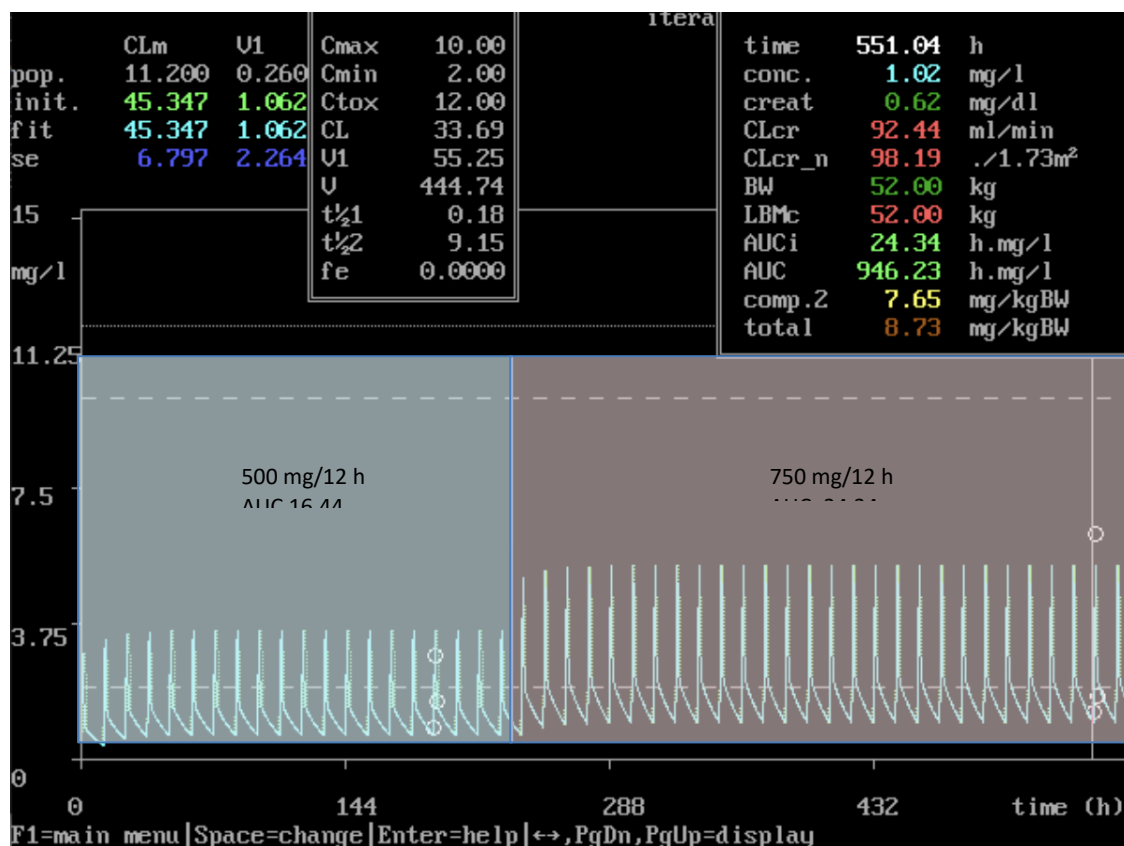
*AUC= 16.44 h·mg/L

**C obs: concentración observada / C est: concentración estimada

En primer lugar, se evidenció un aumento notable del volumen de distribución central (Vc), que pasó de 13,9 L a 133,2 L. Simultáneamente, se produjo un incremento del aclaramiento (CI) de 19,44 L/h a 34,28 L/h, lo que refleja una aceleración del metabolismo hepático del ácido micofenólico (MPA) inducido por la rifampicina, a través de la activación de enzimas uridina- difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT1A9 y UGT2B7), responsables de su glucuronidación y posterior eliminación.

A pesar del aumento en el volumen de distribución, el aclaramiento se incrementó en mayor proporción, provocando una reducción de la semivida terminal ($t_{1/2}$) de 17 horas a 11,45 horas. Este acortamiento indica que el fármaco permanece menos tiempo en concentraciones terapéuticas, lo que se traduce clínicamente en una disminución del área bajo la curva (AUC) y, por tanto, en una menor exposición sistémica al fármaco, lo que confirmó una pérdida significativa de exposición a MMF. Por este motivo se decide un ajuste de la dosis de MMF a 750 mg/12h con el objetivo de conseguir un AUC estimado de 24,34 h·mg/L (Gráfica 2).

Gráfico 2. Curva de MMF 500 mg/12h tras inicio del tratamiento con rifampicina y posterior aumento a MMF 750 mg/12h.



Tras un mes del incremento de la dosis de MMF se extrae una nueva curva donde se observó un AUC de 26,5 h·mg/L, similar al basal, con V_c : 55,25 L, Cl : 33,69 L/h y $t_{1/2}$: 9,15 h. Aunque el volumen de distribución y el aclaramiento siguen elevados respecto al estado basal, el incremento de dosis hasta 750 mg/12 h logró restaurar la exposición global (AUC 26,5 h·mg/L), cercana al valor basal, sin pérdida de eficacia ni toxicidad. El perfil confirma que la inducción de rifampicina persiste, por lo que es imprescindible mantener la monitorización farmacocinética periódica mientras coexista la combinación. Clínicamente, la paciente se encontraba estable, sin deterioro renal ni signos de reactivación autoinmune, por lo que se decidió mantener la pauta y continuar con controles periódicos.

Tabla 2. Concentraciones plasmáticas de MMF (MMF 750mg/12h) en tratamiento con rifampicina, tomadas a las 0h, 1h y 2h postdosis. Datos procesados con MwPharm.

3º CURVA RIFAMPICINA	C obs	C est
VALLE	1,3	1,0
POST-1h	6,3	6,6
POST-2h	1,6	1,6

*AUC= 26,5 h·mg/L

**C obs: concentración observada / C est: concentración estimada

DISCUSIÓN

Este caso representa de manera clara la complejidad del manejo inmunosupresor en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas que desarrollan infecciones oportunistas graves, en este caso una infección pulmonar por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) en el contexto de un síndrome de superposición LES/Sjögren con nefritis lúpica clase IV. El tratamiento de la NL clase IV requiere inmunosupresión agresiva. El MMF ha demostrado eficacia comparable a la ciclofosfamida con mejor perfil de seguridad y tolerancia, especialmente en mujeres jóvenes ^{7,14}. Sin embargo, el riesgo de infecciones como MAI aumenta con el tratamiento inmunosupresor mantenido ^{16,16}.

La necesidad de introducir rifampicina como parte del esquema antimicrobiano implicó un desafío clínico importante, dado su potencial para inducir enzimas metabolizadoras de fármacos, entre ellas las uridina-difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT), responsables del metabolismo del ácido micofenólico (MPA), forma activa del micofenolato mofetilo (MMF).

La rifampicina, a través de la inducción de UGT1A9 y UGT2B7, incrementa significativamente el aclaramiento del MPA y reduce su AUC, lo que puede comprometer la eficacia inmunosupresora del MMF, especialmente en fases de inducción. La monitorización farmacocinética mediante AUC permite ajustar la dosis de MMF, minimizando el riesgo de brotes sin comprometer el control infeccioso ^{10,16}.

Diversos estudios han propuesto que el rango terapéutico óptimo de AUC₀₋₁₂ para el MMF en NL se sitúa entre 30 y 60 h·mg/L, asociándose los valores ≥35–45 h·mg/L a mejores tasas de remisión renal¹¹. Sin embargo, existe variabilidad interindividual considerable, y la respuesta clínica no siempre se correlaciona linealmente con el AUC.

En este caso, se realizó una monitorización farmacocinética mediante curva abreviada y modelización individualizada con MwPharm. La curva basal mostró un AUC basal de 26,84 h·mg/L con el cual la paciente se encontraba clínicamente estable, sin proteinuria significativa ni reactivación autoinmune a pesar de estar dentro del límite inferior del rango terapéutico. Esto pone en evidencia que la interpretación del AUC debe individualizarse según el contexto clínico, la fase de tratamiento (inducción vs mantenimiento), la combinación terapéutica y la respuesta inmunológica global.

Tras 14 días de tratamiento con rifampicina —tiempo adecuado para alcanzar la inducción enzimática máxima—, se observó una reducción del AUC a 16,44 h·mg/L, con un incremento del volumen de distribución (V_c : 133,2 L) y del aclaramiento (Cl : 34,28 L/h), así como una reducción de la semivida ($t_{1/2}$: 11,45 h). Estos hallazgos farmacocinéticos indicaron una pérdida significativa de exposición al MMF, por lo que se ajustó la dosis de MMF a 750 mg cada 12 horas. La curva de control realizada un mes después confirmó la adecuación del ajuste, con un AUC de 26,5 h·mg/L, próximo al valor basal y sin evidencia clínica de toxicidad ni de reactivación lúpica.

Este resultado demuestra que, a pesar de la inducción sostenida del metabolismo del MPA, es posible restaurar una exposición terapéutica mediante un enfoque farmacocinético personalizado, evitando tanto la infradosificación como los efectos adversos de una inmunosupresión excesiva.

El caso subraya también la necesidad de una estrategia de seguimiento farmacoterapéutico coordinado, especialmente en situaciones donde el tratamiento de infecciones oportunistas obliga a modificar regímenes inmunosupresores. El abordaje multidisciplinar (Reumatología, Farmacia Hospitalaria y Enfermedades Infecciosas), junto con la integración de herramientas de farmacocinética clínica, resultó esencial para lograr un equilibrio entre control infeccioso e inmunosupresión efectiva.

CONCLUSIÓN

Se destaca la importancia de identificar y monitorizar interacciones farmacológicas clínicamente relevantes en pacientes con enfermedades autoinmunes complejas, como en este caso de síndrome de superposición LES/Sjögren con afectación renal e infección pulmonar por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI).

El uso de monitorización farmacocinética mediante curvas abreviadas y ajuste individualizado permitió fundamentar las decisiones terapéuticas en parámetros objetivos, optimizando tanto la seguridad como la eficacia del tratamiento inmunosupresor en un contexto clínico de alta complejidad.

La rifampicina, como potente inductor enzimático, provocó una reducción significativa en la exposición sistémica al ácido micofenólico (MPA), comprometiendo potencialmente la eficacia inmunosupresora del micofenolato mofetilo (MMF). En este contexto, la monitorización farmacocinética fue clave para detectar precozmente una caída relevante del AUC, lo que justificó el ajuste oportuno de la dosis de MMF. Este ajuste permitió restaurar niveles terapéuticos adecuados sin pérdida de control inmunológico ni aparición de efectos adversos.

En resumen, el seguimiento multidisciplinar coordinado y la adaptación terapéutica basada en parámetros farmacocinéticos individualizados fueron esenciales para preservar el equilibrio entre eficacia inmunosupresora y seguridad clínica, reforzando el valor de la farmacocinética de precisión en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Staatz, C. E., & Tett, S. E. (2007). Clinical pharmacokinetics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clinical Pharmacokinetics*, 46(1), 13–58.
<https://doi.org/10.2165/00003088-200746010-00002>
2. KDIGO. (2024). Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney International Supplements*.
3. EMA/CIMA. (s.f.). Ficha técnica de micofenolato mofetilo y ácido micofenólico.
4. Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., et al. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(9), 1151–1159.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>
5. Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., & van Vollenhoven, R., et al. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16039.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
6. Fanouriakis, A., Tziolos, N., Bertsias, G., & Boumpas, D. T. (2021). Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(1), 14–25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218272>
7. Ruiz-Irastorza, G., Danza, A., & Khamashta, M. (2020). Treatment of systemic lupus erythematosus: new therapeutic avenues and blind spots. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(9), 529–542. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0456-9>
8. Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Sisó-Almirall, A., & Bosch, X. (2012). Primary Sjögren syndrome. *BMJ*, 344, e3821. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3821>
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). (2012). Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*, 2(2), 139–274.
10. Allison, A. C., & Eugui, E. M. (2000). Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*, 47(2–3), 85–118. [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(00\)00188-0](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(00)00188-0)
11. Barbour, T. D., et al. (2015). Optimising mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: A pharmacokinetic study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(7), 1145–1153.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfu403>
12. Schairer, A., et al. (2019). Management of NTM pulmonary disease. *Journal of Thoracic Disease*, 11(Suppl 15), S1922–S1930. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.08.42>
13. Shaw LM, Mick R, Nowak I, Korecka M, Brayman KL. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant patients with delayed graft function. *J Clin Pharmacol*. 1998 Mar;38(3):268-75. doi: 10.1002/j.1552-4604.1998.tb04424.x. PMID: 9549665.

14. Appel, G. B., Contreras, G., Dooley, M. A., et al. (2009). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(5), 1103–1112. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008101028>
15. Griffith, D. E., Aksamit, T., Brown-Elliott, B. A., et al. (2007). An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(4), 367–416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
16. Jindal, A., Young, N., Grewal, S., et al. (2021). Drug–drug interactions between antituberculosis drugs and immunosuppressants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 109(2), 361–372. <https://doi.org/10.1002/cpt.2007>

Editado por:

Grupo de Farmacocinética y Farmacogenética de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
C/ Serrano, 40. 28001 Madrid
Tel: +34 91 571 44 87
Fax: +34 91 571 45 86
Email: sefh@sefh.es
Web: <http://www.sefh.es>
ISSN: 2697-083X