

# Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica

---



Actividad 10

# Monitorización del ácido micofenólico (MPA)

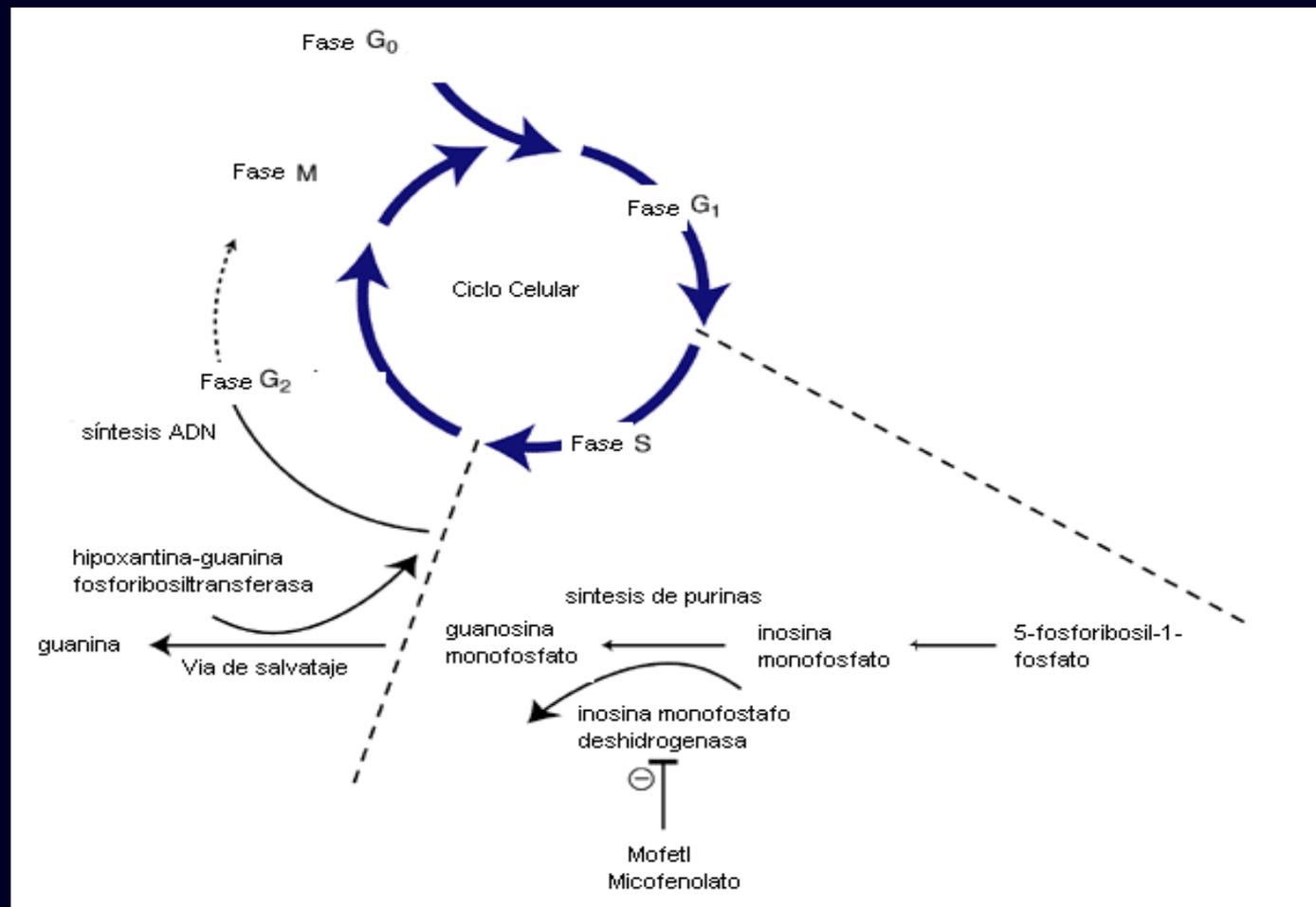
---

# Generalidades

---

- Agente antiproliferativo, que actúa a nivel del ciclo celular inhibiendo de forma reversible la enzima inosin monofosfato deshidrogenada (IMPDH), bloqueando la síntesis de novo de las purinas, produciéndose así la inhibición de linfocitos T y B.

# Mecanismo de acción



# Presentaciones

---

- Micofenolato de mofetilo (MMF): es un profármaco cuya absorción es rápida y completa y es hidrolizado por esterasas intestinales dando lugar al MPA
- Micofenolato sódico (MPS-EC): es una formulación con la sal sódica del MPA con recubrimiento entérico.

720 mg de micofenolato de sodio (Myfortic®) corresponde a 1 g de micofenolato de mofetilo (Cellcept®) en términos de contenido de ácido micofenólico (MPA).

- 
- Uso aumentado en los últimos años
  - Se combina con un CNI y corticoide en la profilaxis del TSO
  - Farmacocinética compleja, errática con gran variabilidad inter e intraindividual

# Farmacocinetica del MPA

---

# Absorción

---

- Biodisponibilidad: ver tabla
- La presencia de alimentos no afecta la biodisponibilidad del MPA (AUC-MPA), aunque se prolonga el tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $C_{max}$ ) que sí sufre una disminución del 35%.

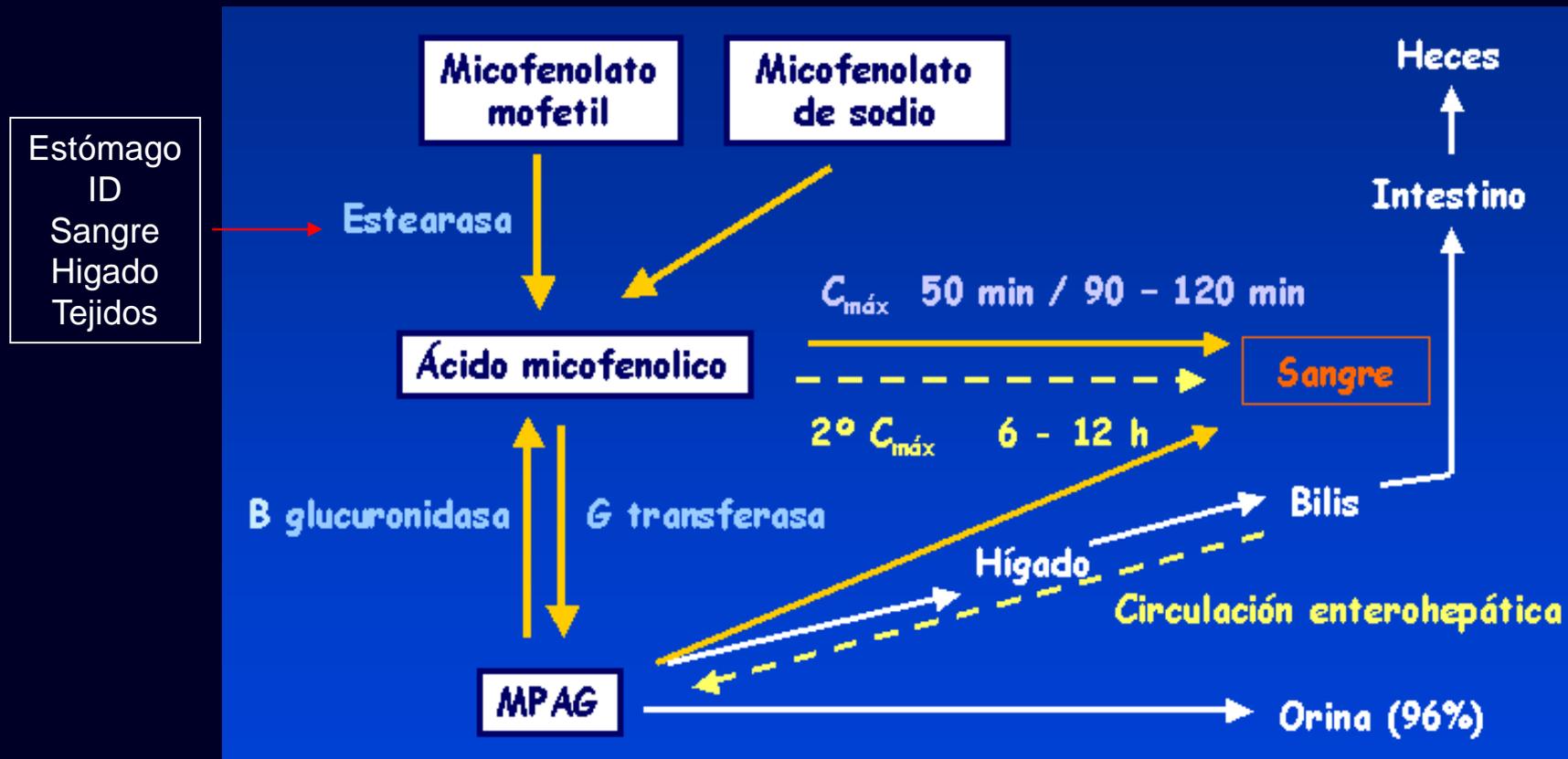
	<b>Biodisponibilidad</b>	<b><math>t_{max}</math> (h)</b>	<b><math>T_{1/2}</math> (h)</b>
<b>Micofenolato de mofetilo</b>	<b>94 %</b>	<b>1</b>	<b>18</b>
<b>Micofenolato de sodio</b>	<b>72 %</b>	<b>1,5 - 3</b>	<b>8 -16</b>

# Distribución

---

- Compartimento plasmático (99,9%)
- Vd: 3,6 l/kg
- Unión a PP: MPA 97% y MPAG 82%
  - Hipoalbuminemia: ↑ Fracción libre MPA
    - ↑ efecto y efectos adversos
    - ↑ aclaramiento
  - Uremia
    - Desplazamiento unión a PP por el MPAG

# Metabolismo



# Excreción

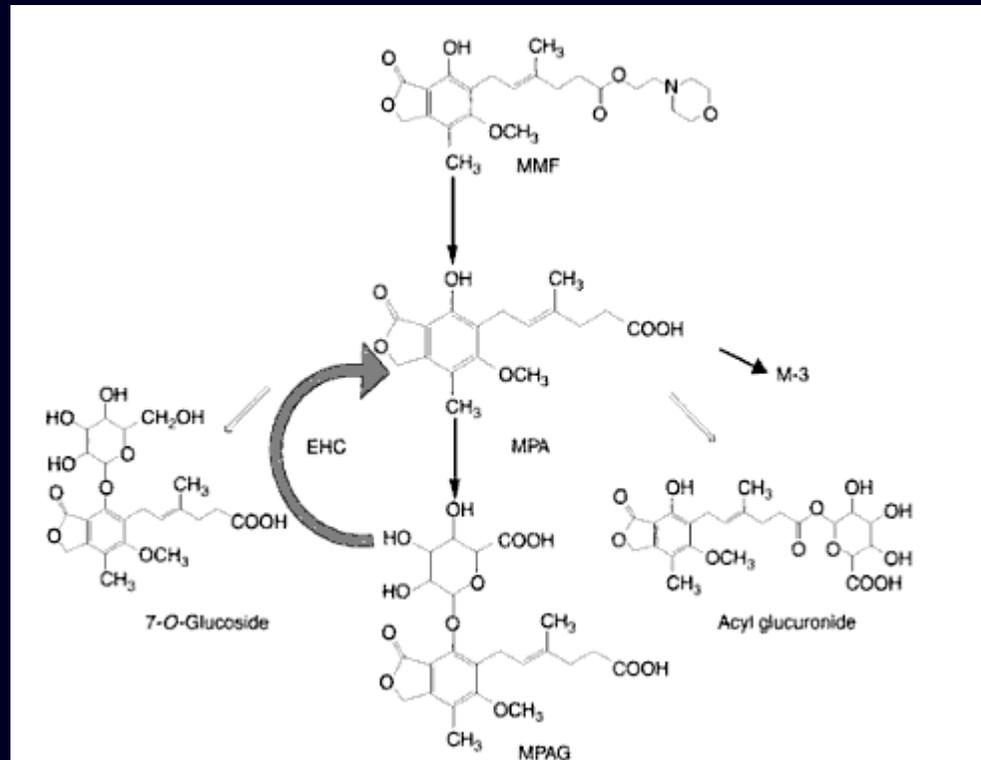
---

- Renal: se elimina mayoritariamente (86%) en forma de glucuronido 7-O-MPAG por vía renal.
- Biliar: El resto de 7-O-MPAG se excreta por vía biliar dando lugar a un ciclo enterohepático que puede producir de nuevo MPA

# Vias metabólicas del MMF

## ■ Metabolitos

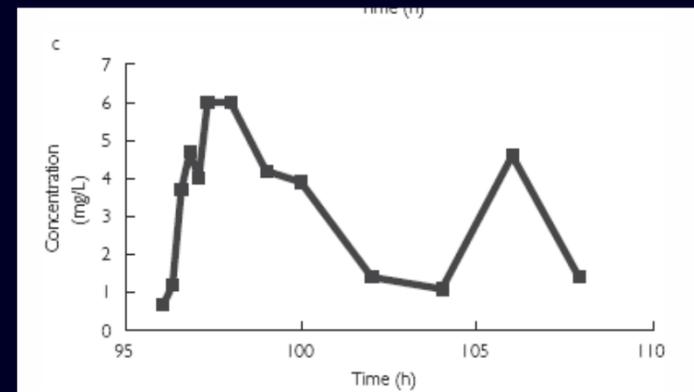
- MPA glucurónico (MPAG): principal inactivo
- M2 → Acil Glucuronido (farmacológicamente activo)
- M-1 → Metabolito glicosidado inactivo
- M3 → O-desmetilMPA



EHC: ciclo enterohepático

# C<sub>máx</sub>

- Media 1-2 horas tras MMF (intervalo 20-12h)
- Altamente variable: CV 30-80%
- Aparece un segundo C<sub>máx</sub> entre las 6 – 12 horas tras la admon consecuencia de la circulación enterohepática
  - Contribuye al 10-60% del AUC del MPA
  - A veces más altos que los primeros C<sub>máx</sub>





# Factores que afectan a la PK

---

# Variabilidad PK interindividual

---

- Ratio Dosis/AUC varia + de 10 veces entre individuos. Posibles causas:
  - Cambios en la albúmina, bilirrubina y Hb
  - Cambios en la función renal/hepática
  - Co-administración de CsA
  - Comorbilidades: fibrosis quística,
  - Interacciones
  - Tiempo post-trasplante
  - Polimorfismos en los enzimas metabolizadores de MPA

# Disminución de la albúmina sérica o hemoglobina

---

- Aumento en la fracción libre → Aumento del aclaramiento MPA → Disminución de las  $C_p$

# Insuficiencias orgánicas

Insuficiencia	Efecto	Comentario
Renal	↓AUC MPA ↑AUC MPAG ↑ Aclaramiento MPA	La uremia y la elevación del MPAG desplaza MPA unido a PP, aumentando la fracción libre y el aclaramiento
Hepática	↓AUC MPA ↑ Aclaramiento MPA	La disminución de la albúmina aumenta la fracción libre y el aclaramiento del MPA o disminuye la recirculación enterohepática

# Farmacocinética tiempo dependiente

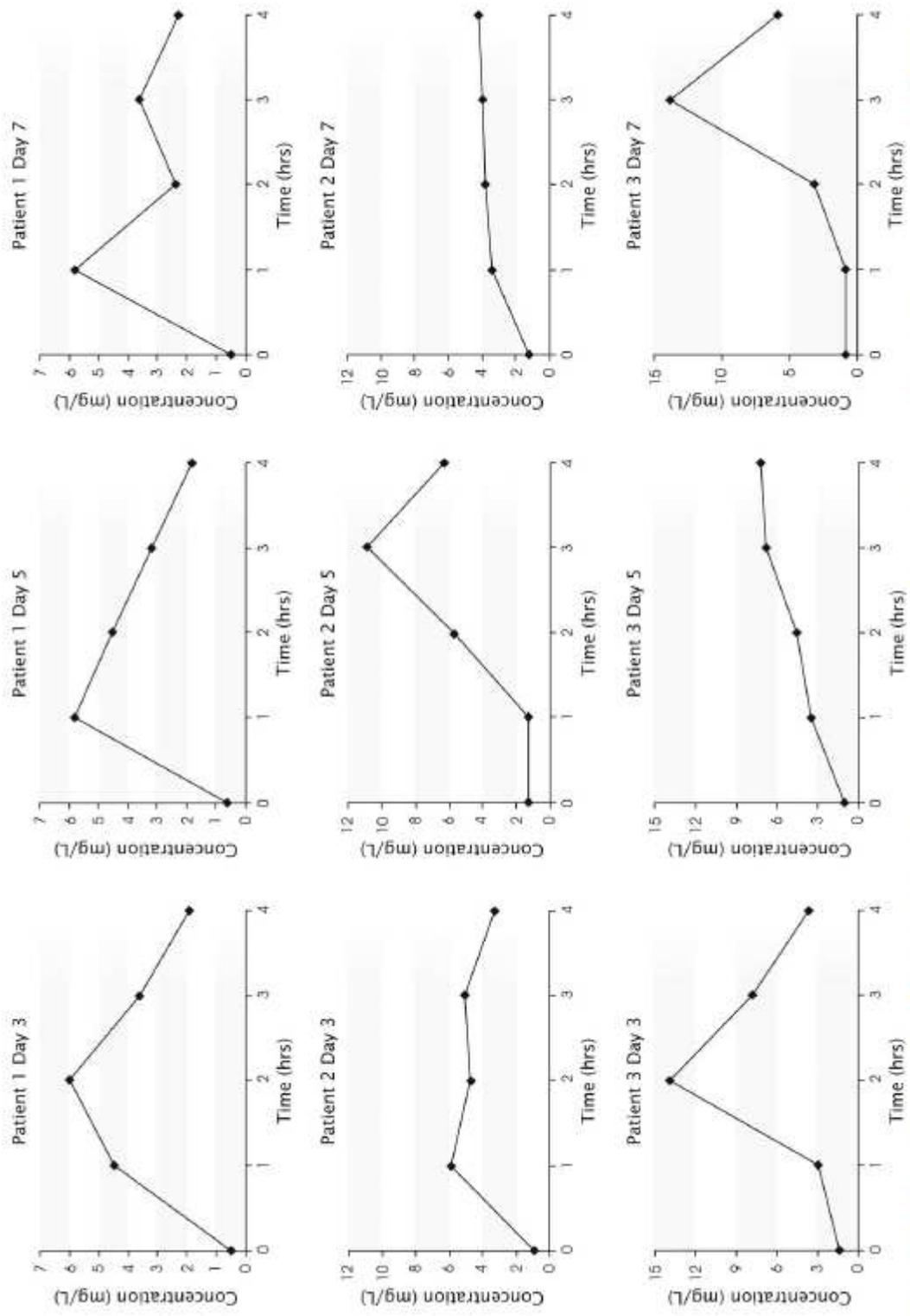
---

- Las concentraciones aumentan con el tiempo tras el trasplante
- 1º trimestre postTx: ↓AUC 30-50%
  - Ocurre en todos los tipos de Tx
- Después 1º trimestre: ↑AUC MPA con el tiempo
  - Disminución aclaramiento del MPA
    - Aumento de la albúmina sérica
    - Mejora en la función renal (recuerda que la IR disminuye el AUC del MPA)

# Variabilidad intra

---

- C0 media → CV=36-62%
- AUC → CV=30-47%
- Es un factor que limita el desarrollo de estrategias útiles de monitorización



**FIGURE 1.** Concentration-time profiles of mycophenolic acid in three patients on three separate occasions during the first week after renal transplantation. Reproduced with permission from Springer-Verlag Berlin Heidelberg (36).

# Otros factores

---

- Sexo: Aumento actividad UGT en hombres → Aumento CI MPA
- Tipo de Tx: Menor exposición en Tx hepático e intestinal frente al renal con idéntica dosis
- Edad: Niños más jóvenes requieren más dosis por masa corporal que los niños más mayores y adultos
- Raza: Los asiáticos consiguen mayor exposición al MPA a dosis equivalentes

# Indicaciones de la monitorización

---

- Tratamiento inmunosupresor dual
- Terapia con CNI a dosis reducida (incluyendo la introducción retrasada del CNI)
- Cambio o retirada del CNI
- Receptores con alto riesgo inmunológico
- Retraso función injerto (renal, hepático, intestinal)
- Función gastrointestinal/hepática/renal alterada
- Fibrosis quística
- Interacciones farmacológicas
- Incumplimiento del tratamiento

# Punto único predosis $C_0$

Método	Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Concentración valle ( $C_0$ )	Concentración plasmática de MPA medida inmediatamente antes de la siguiente dosis	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fácil de obtener en práctica clínica</li><li>- Requiere una sola muestra</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tiempo puede no ser exacto</li><li>• Horario puede variar del intervalo ideal de 12 horas</li><li>• No hay una buena correlación con el AUC completo</li></ul>

# Punto único post dosis

Método	Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Punto único de concentración - tiempo (ej, $C_2$ o $C_4$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>• Concentración plasmática de MPA medida a un tiempo concreto tras la dosis</li><li>• La concentración puede usarse para estimar el AUC completo (ecuación de regresión)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Relativamente fácil de obtener pero requiere más educación al paciente</li><li>• Requiere una sola muestra</li><li>• Por lo general mejor asociación con el AUC completo que la concentración predosis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• El tiempo puede no ser exacto</li><li>• No hay una fuerte asociación con el AUC completo</li><li>• Puede utilizarse con exactitud solo en la población en la que se ha calculado la ecuación de regresión</li></ul>

# Multipunto (muestreo limitado)

Método	Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Multiples puntos concentracion tiempo (algunos tomados a ciertas horas tras la dosis, tambien llamados puntos de muestreo limitados o simplificados)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Concentraciones plasmaticas de MPA medidas a tiempos concretos tras la dosis</li><li>• Las concentraciones resultantes pueden usarse para estimar el AUC completo (ecuación de regresion múltiple)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Relativamente fácil de obtener aunque requiere mas recursos</li><li>• Mejor asociacion con el AUC completo frente al método del punto único</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Requiere mayor tiempo por tomar multiples muestras</li><li>• Errores en los tiempos dan lugar a errores en las estimaciones</li><li>• Pueden hacerse extrapolaciones con exactitud solo en la población donde se ha calculado la ecuación de regresión</li></ul>

# Análisis bayesiano

Método	Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Concentraciones únicas o múltiples para el análisis bayesiano	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medición de Cp de MPA a tiempos predefinidos tras la dosis</li><li>• Las Cp resultantes se ajustan modelo bayesiano que calcula los parámetros farmacocinéticos y los índices de exposición</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Las mismas que los métodos de punto único o múltiple</li><li>• Flexibilidad en relación a los tiempos de muestreo porque puede adaptarse a cualquier tiempo o cualquier desviación de los tiempos recomendados</li><li>• Mejor estimación del AUC individualizado</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Las mismas que los métodos de punto único o múltiple</li><li>• Matemáticamente más complejo, requiere un modelo farmacocinético poblacional previo y un conocimiento de las covariables</li><li>• Requiere implementación en un ordenador y posterior interpretación para consejo posológico</li></ul>

# AUC

Método	Procedimiento	Ventajas	Desventajas
AUC completo ( $AUC_{0-12 \text{ horas}}$ AUC dosis- intervalo)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medición de <math>C_p</math> de MPA a tiempos predefinidos tras la dosis</li><li>• Las <math>C_p</math> son matemáticamente modeladas e integradas en el tiempo, o bien se utiliza la regla de los trapecoides para calcular el AUC</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Las mismas que los métodos multipunto</li><li>• Mejor correlación con resultados clínicos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Las mismas que los métodos multipunto</li><li>• Requiere disponibilidad del paciente durante el intervalo de dosificación (12 horas)</li></ul>

# Matriz biológica

---

- Plasma.
- Anticoagulante de elección: EDTA.
- Puede utilizarse el mismo tubo obtenido para la determinación de CsA o TRL.
- El plasma se obtendrá por centrifugación de la sangre total, en un plazo dentro de las 2 horas desde su extracción.

# Intervalo terapéutico

---

- Para la Cmin del MPA se ha establecido entre 1 y 3,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  por método analítico HPLC
- AUC entre 30 y 60  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ .
- Estos márgenes deberán afinarse en función de tiempo postrasplante y medicación concomitante.

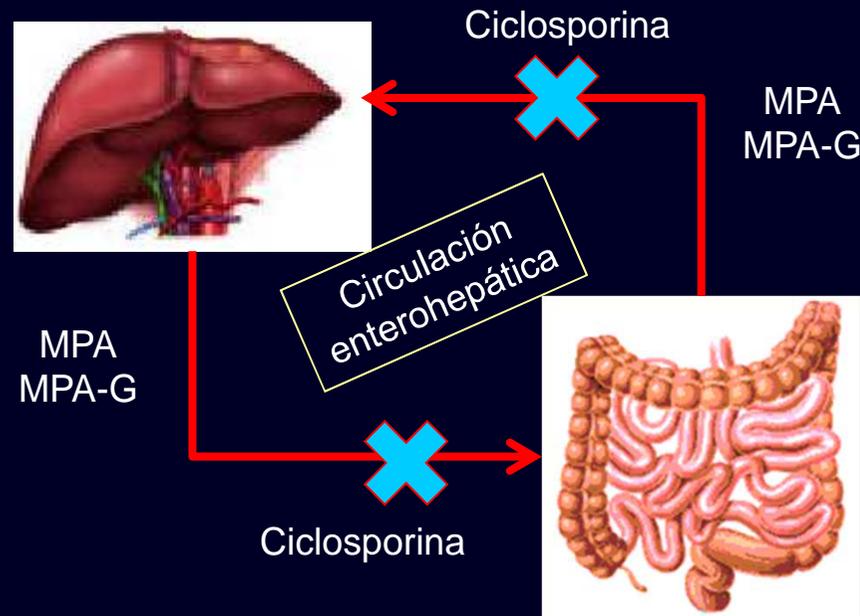
# Interacciones del MPA

---

# Interacciones del AMF con otros inmunosupresores

Inmuno-supresor	F.afec tado	Efecto AUC	Mecanismo	Riesgo
Ciclosporina	AMF	↓	Inhibición MRP2	Rechazo organo
Tacrolimus	AMF	↔	-	-
Sirolimus	AMF	↔	-	-
Corticoides	AMF	↓	Inducción UGT	Mínimo

# Ciclosporina → Acido micofenólico



La ciclosporina disminuye la concentración de ácido micofenólico en un 50%

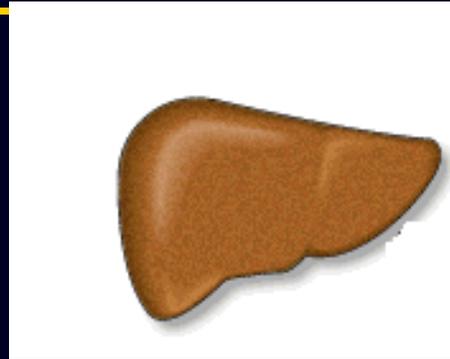
# Otras interacciones

**TABLE 1.** Interactions Between MPA and Other Agents

Drug	Effect	Site of Interaction
Antacids	MPA AUC ↓	Absorption ↓
Cholestyramine	MPA AUC ↓ MPAG AUC ↓	Absorption ↓
Cyclosporine	MPA AUC ↓ MPAG AUC ↑	Export of MPAG into bile ↓ Enterohepatic cycling ↓
Metronidazole	MPA AUC ↓ MPAG AUC ↓	Enterohepatic cycling ↓ Anaerobic bacterial glucuronidase ↓
Norfloxacin	MPA AUC ↓ MPAG AUC ↓	Enterohepatic cycling ↓ Anaerobic bacterial glucuronidase ↓
Steroids	MPA AUC ↓ MPAG AUC ↑	Induction of UGTs
Rifampin	MPA AUC ↓	Induction of UGTs

# Interacción de la colestiramina con el MPA

Disminución [MPA]  
en plasma 35%



Ciclo enterohepático



**Sales  
biliares**

Resina

MPAG

**Eliminación  
en heces**

# Reducción de la hidrólisis de MMF por los IBP

---

MICOFENOLATO DE MOFETILO

Hidrólisis por esterasas  
ph dependiente



INHIBIDORES DE LA  
BOMBA DE PROTONES

ACIDO MICOFENOLICO (MPA)

Disminución de la concentración  
Plasmática en un 30%