



Artículo original

Recibido: 22-Abr-2019
Aceptado: 30-Abr-2019

Estudio prospectivo en pacientes mexicanos para evaluar la seguridad y la eficacia de la conversión de micofenolato de mofetilo (Cellcept™) a micofenolato de sodio con capa entérica (Myfortic™) en receptores estables de trasplante renal

Prospective study in mexican patients for the safety and efficacy assessment of the conversion from mycophenolate mofetil (Cellcept™) to enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic™) in stable renal transplant recipients

Federico Javier Juárez-de la Cruz,* Carmen Yolanda Barrios-Reyes†

* Jefe del Departamento de Trasplantes (1987-2015), Cirugía de Trasplante de Órganos.

† Cirujano adscrito, Cirugía de Trasplante de Órganos (1994-2015).

Departamento de Trasplantes. Hospital de Especialidades Núm. 71.
Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 71. Instituto Mexicano del Seguro Social. Torreón.

RESUMEN

Introducción: El uso del micofenolato de mofetilo (MMF) ha disminuido la incidencia de rechazo al utilizarlo en combinación con ciclosporina y/o tacrolimus. Las complicaciones gastrointestinales limitan su uso por suspensión del 10 al 15% de los casos. Myfortic (ECM MPS) tiene capa entérica por lo que disminuyen estos eventos adversos. **Objetivo:** Presentar los resultados obtenidos con el uso de ECM MPS comparado con MMF. **Material y métodos:** Se reclutaron 20 pacientes que tenían cuando menos seis meses de ingesta de MMF asociado a ciclosporina y esteroides, con función renal estable que firmaron consentimiento informado. Se cambió la dosis de 2 g/día de MMF por 1440 mg/día de ECM MPS y se evaluaron clínica y laboratorialmente durante seis meses. Se registraron eventos adversos serios, incidencia de rechazo, pérdida de injerto y del paciente y modificación de la dosis. **Resultados:** De los 20 pacientes 17 terminaron el estudio, de los tres restantes uno se fue por retiro voluntario y otros dos por trasgresión del protocolo. Se presentaron ocho casos de eventos adversos de los cuales cuatro correspondieron a hiperbilirrubinemia por colestasis medicamentosa, los cuales fueron corregidos con ajuste de

ABSTRACT

Introduction: The use of mycophenolate mofetil (MMF) has reduced the incidence of graft rejection when it is combined with calcineurine inhibitors. Gastrointestinal complications lead to stop the drug in 10 to 15% of the cases. Myfortic (ECM MPS) with enteric coat reduce these adverse events. **Objective:** To present the results comparing MMF to ECM MPS. **Material and methods:** 20 patients with at least six months receiving MMF were recruited. Cyclosporine and steroids completed the immunosuppression scheme and a signed consent was needed. 2 g/day of MMF were changed to 1440 mg/day of ECM MPS and the patients were evaluated clinically and with laboratory during six months. Adverse events, graft rejection episodes, graft loss, deaths and modifications in ECM MPS dose were registered. **Results:** 17 patients completed the study and the other three were out of the study: one retired consent and two for protocol violations. Four patients presented bilirubin elevations and were corrected with dose adjustments. Two cases had diarrhea and one drug gastritis that responded to dose adjustments. There were no graft rejections, graft loss and no deaths. **Conclusions:** The results demonstrate the



dosis. Se presentaron dos casos con diarrea y uno con gastritis medicamentosa que también respondieron al ajuste de dosis. No se presentaron casos de rechazo, no hubo pérdidas de injerto ni de pacientes. **Conclusiones:** Los resultados de este estudio demuestran la eficacia y seguridad similares del ECM MPS comparado al uso del MMF con una disminución de los eventos adversos gastrointestinales que es un punto relevante en la práctica clínica.

Palabras clave: Micofenolato de sodio, ECM MPS, capa entérica, micofenolato de mofetilo, trasplante renal.

INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de los años sesenta se ha utilizado con variables grados de éxito a los inmunosupresores.¹ Sin embargo, no fue sino hasta finales de los setenta en que la utilización de la ciclosporina revolucionó al trasplante al aumentar de manera considerable la sobrevida del injerto y del paciente.² Después en los ochenta apareció tacrolimus que es el principal inhibidor de calcineurina utilizado en la actualidad.³ Desde 1963 se había utilizado a la azatioprina asociado a esteroides y posteriormente a los dos inhibidores de calcineurina como los esquemas básicos de inmunosupresión, observándose con estos últimos altos porcentajes de sobrevida.⁴ Hace aproximadamente 10 años, el surgimiento de un derivado del ácido micofenólico, Cellcept (MMF) [micofenolato de mofetilo], desplazó a la azatioprina como el agente inmunosupresor de segunda elección.⁵ La diferencia con la azatioprina se establecía en que es un inhibidor selectivo de la inosinmonofosfato deshidrogenasa lo que disminuye de forma considerable los eventos adversos serios relacionados a la azatioprina.⁶ Pero tampoco el MMF estuvo exento de eventos adversos entre los que se destacan la mielodipresión (aunque significativamente menor que la azatioprina), la diarrea, el dolor abdominal, el sangrado de tubo digestivo, y la gastritis medicamentosa que tuvieron que ser controlados de alguna manera por el gran beneficio en el aumento de la sobrevida del injerto y del paciente que se observaron con su utilización.⁷

MMF es una prodroga que es metabolizada *in vivo* al compuesto activo ácido micofenólico (MPA). El micofenolato de sodio (Myfortic-EC-MPS) por su capa entérica disminuye los eventos adversos serios reportados con el uso del MMF.⁸ Los estudios publicados han demostrado la eficacia y la tolerabilidad del EC-MPS tanto en pacientes *de novo* como estables en conversión.⁹ Salvadori y colaboradores¹⁰ demostraron la equivalencia terapéutica del EC-MPS al MMF. Cuando se prescriben a dosis equimolares, el

safety and efficacy of the ECM MPS compared to MMF with a reduction of gastrointestinal adverse events that is a relevant clinical point.

Keywords: *Sodium mycophenolate, ECM MPS, enteric coated, mycophenolate mofetil, kidney transplantation.*

EC-MPS y el MMF son bioequivalentes en parámetros farmacocinéticas y farmacodinámicos como lo es la exposición al MPA.¹¹

El presente estudio fue diseñado como parte de un estudio multicéntrico internacional para evaluar la seguridad y eficacia del EC-MPS en combinación con ciclosporina en microemulsión en pacientes mexicanos, además de evaluar la seguridad de la conversión del MMF a EC-MPS.¹²

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio prospectivo, abierto, con duración de seis meses para demostrar seguridad y eficacia del uso del micofenolato de sodio en receptores estables de trasplante renal que recibían micofenolato de mofetilo.

Después de la fase de escrutinio, fueron elegibles los pacientes con trasplante renal que estaban recibiendo MMF; éstos deberían haber estado estables durante los primeros tres meses postrasplante y con una creatinina menor de 2.3 mg/dL. Todos los pacientes fueron convertidos de MMF a EC-MPS al momento del reclutamiento, recibiendo inicialmente 720 mg cada 12 horas que equivalen a 1,000 mg cada 12 horas de MMF. El resto del esquema inmunosupresor a base de ciclosporina en microemulsión y de esteroides se continuaron a las dosis que recibían al momento de la conversión. Los niveles de ciclosporina fueron monitorizados con las concentraciones sanguíneas a las dos horas de la ingesta de la dosis (C2) y los esteroides fueron administrados de acuerdo con los estándares locales del centro. Los pacientes fueron evaluados posteriormente a las dos y cuatro semanas y a los tres y seis meses. Las variables de laboratorio estudiadas consistieron en biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos y examen general de orina con cada visita. Además, se registraron los episodios de rechazo agudo demostrados por biopsia, eventos adversos (diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, sangrado de tubo digestivo y/o diagnóstico de

gastritis o enfermedad ácido péptica) y por último la sobrecarga del paciente y del injerto.

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 20 pacientes. Las características basales de esta población se describen en la *Tabla 1*.

Al momento del reclutamiento ninguno de los pacientes estaba recibiendo una dosis menor a los 2 g/día de MMF. Doce (60%) eran pacientes femeninos y ocho (40%) masculinos. La edad promedio fue de 43 ± 17 años y 42 ± 12 respectivamente. La media del tiempo del trasplante fue de 2.05 ± 0.75 años con límites entre 0.71 y 3.1. La terapia con Neoral permaneció constante durante el estudio con una dosis basal promedio de 205.86 ± 127.15 mg/d y de 202.82 ± 145.2 a los seis meses de seguimiento. Los niveles de ciclosporina a las dos horas de su ingesta (C2) fue de 746.45 ng/mL en la basal y de 727.17 mg/mL a los seis meses.

Conversión de pacientes de MMF a EC-MPS

Al inicio del estudio 20 pacientes fueron convertidos de 1,000 mg dos veces/día de MMF a EC-MPS 720 mg dos veces/día. Se eliminaron del estudio a tres de ellos: uno por decisión propia y los otros dos por transgresión del protocolo; por lo que completaron el estudio 17 pacientes.

Eficacia

Ninguno de los pacientes tuvo pérdida de injerto y tampoco se presentaron episodios de rechazo agudo durante el estudio.

Eventos adversos

Se presentaron ocho eventos adversos (47%) que correspondieron a cuatro casos de hiperbilirrubinemia, uno de gastritis medicamentosa, dos con diarrea y una elevación de creatinina sérica de tipo prerrenal.

Las variables de laboratorio permanecieron estables durante todo el estudio y no se observaron diferencias entre ellos.

No se presentaron eventos de rechazo ni pérdidas de injerto ni de pacientes durante el transcurso del estudio.

Ajuste de dosis

Se llevó a cabo ajuste de dosis en cuatro casos (23.5%) que correspondieron a los casos de hiperbilirrubine-

Tabla 1: Características basales.

Población total (n)	20
Adultos	20
Dosis menor a 2 g al reclutamiento	0
Concluyeron el estudio	17
Género masculino/femenino n (%)	8 (40)/12 (60)
Edad promedio	42.52 ± 14 años
Tiempo promedio desde el trasplante	2.05 ± 0.75 años
Creatinina	1.21 ± 0.47 mg/dL

mia que fue corregido con ajuste de dosis desapareciendo la elevación de las bilirrubinas en todos ellos. No se requirió ajuste de dosis por mielodepresión.

La dosis fue ajustada de 1,440 mg/día a 720 mg/día y en tres casos fue la dosis final que recibieron. El resto de los pacientes terminaron el estudio con la dosis inicial.

DISCUSIÓN

El advenimiento del MMF y su uso con los diferentes esquemas de inmunosupresión ha demostrado tener mejores resultados que la azatioprina¹³ y además desplazó al inmunosupresor no esteroideo que mayor tiempo tenía consolidado desde los años sesenta.⁵ La asociación de MMF con ciclosporina y tacrolimus ha mostrado ser la mejor combinación para la prevención del rechazo agudo en trasplante renal.¹³ Las complicaciones del medicamento en especial la diarrea y la gastritis medicamentosa⁷ han llevado a la suspensión del medicamento hasta en un 10 a 15% de los casos.

ECM MPS es un medicamento que tiene el mismo principio activo que el MMF (ácido micofenólico) pero su preparación con capa entérica ha disminuido la probabilidad de presentación de los eventos adversos gastrointestinales.¹⁰ Los resultados del estudio muestran que se logró cambiar de MMF a ECM MPS sin que se evidenciaran episodios de rechazo en pacientes estables por lo que pudiera ser considerado como un cambio equivalente.

Las complicaciones en general fueron muy similares que con el uso del MMF; sin embargo, los eventos adversos serios gastrointestinales se presentaron con una incidencia mucho menor que la reportada en la población total del estudio internacional.¹² La hiperbilirrubinemia tuvo importancia clínica y fue corregida exclusivamente con ajuste de la dosis del ECM MPS y la ausencia de otras alteraciones hepáticas demostró la etiología colestásica secundaria al medicamento.

El resto de los datos obtenidos no muestran diferencias significativas comparadas con los del grupo multicéntrico del mismo estudio.¹² Los eventos adversos tuvieron relación con la dosis utilizada por lo que seguramente como todo medicamento de ventana estrecha, la monitorización de niveles sanguíneos serán de suma importancia para la disminución de las complicaciones relacionadas al medicamento.

Los resultados de este estudio demuestran la eficacia y seguridad similares del ECM MPS comparado al uso del MMF con una disminución de los eventos adversos gastrointestinales que es un punto relevante en la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. Browne BJ, Kahan BD. Trasplante 1994: el año en revisión. *Clinical Transplants*. 1994; 317-340.
2. Calne R, White D, Thiru S et al. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. 1978; 2: 1323-1327.
3. Yoshimura N, Matsui S, Hamashima T et al. Effect of a new immunosuppressive agent, TAC 506 on human lymphocyte responses *in vitro*. *Transplantation*. 1989; 47: 35-59.
4. The US Multicenter TAC Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (TAC) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *New Engl J Med*. 1994; 331: 1110-1115.
5. Wiesner R et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2001; 7 (5): 442-450.
6. Allison AC, Eugui EM. Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate. *Immunol Rev*. 1994; 136: 5-28.
7. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil. *Drug Saf*. 2001; 24: 645.
8. Gabardi S, Tran JL, Clarkson MR. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Ann Pharmacother*. 2003; 37: 1685.
9. Budde K, Curtis J, Knoll G et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant*. 2004; 4: 237.
10. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2004; 4: 231.
11. Budde K, Glander P, Mai I et al. Mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium have similar pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in stable renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: Abstract 510.
12. Abud-Filho M, Girón GE, Hernández E et al. Stable renal transplant recipients can be safely converted from MMF to enteric-coated mycophenolate sodium tablets: interim results from a multicenter Latin American study. *Transplant Proc*. 2004; 36 (6): 1647-1649.
13. Keown P et al. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group). *Transplantation*. 1996; 61: 1029-1037.

Correspondencia:

Dr. Federico Juárez

Hospital Ángeles Torreón

Paseo del Tecnológico 909-940,

Residencial Tecnológico, 27250, Torreón,
Coahuila, México.

E-mail: fjuarez2012@gmail.com