



Revisión de un nuevo inmunosupresor: micofenolato sódico con cubierta entérica (Myfortic®)

A. I. Sánchez-Fructuoso

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

INTRODUCCIÓN

El ácido micofenólico (MPA) se aisló por primera vez en 1898 a partir del moho *Penicillium glaucum*. Estudiado inicialmente como antibiótico, fue en el inicio de los años setenta cuando se demostró que inhibía las respuestas de anticuerpos y prolongaba la supervivencia de los injertos cutáneos en ratones¹. El éxito de esta molécula en distintos modelos animales de trasplante impulsó al desarrollo de nuevos derivados, de los cuales el más prometedor fue el micofenolato mofetil (MMF)²⁻⁴. Distintos ensayos clínicos desarrollados en los últimos diez años han demostrado la eficacia clínica de MMF en la prevención del rechazo agudo de trasplante⁵⁻¹⁰. Análisis retrospectivos de gran número de pacientes del U.S. Renal Transplant Scientific Registry han probado el efecto beneficioso de este fármaco sobre la supervivencia del injerto y del paciente^{11,12} así como una disminución en la incidencia de rechazo agudo tardío y un impacto positivo en la función del injerto^{13,14}. Es importante recalcar que este efecto beneficioso del fármaco en la supervivencia del injerto es independiente de la disminución en la tasa de rechazo agudo^{11,12}.

Debido a su excelente eficacia, MMF se ha convertido en un inmunosupresor de uso habitual en el trasplante renal. Sin embargo, sus efectos adversos, fundamentalmente hematológicos y gastrointestinales^{8,9}, hacen que en un porcentaje importante de pacientes se requiera reducción o incluso suspensión, temporal o definitiva, del fármaco con el riesgo subsecuente de rechazo que ello comporta¹⁵⁻¹⁷. Para mejorar los efectos adversos gastrointestinales se ha desarrollado una nueva formulación el micofenolato sódico con cubierta entérica. En este artículo se

revisan los datos publicados sobre este nuevo fármaco, fundamentalmente en lo referente a farmacología, farmacocinética y resultados clínicos en trasplante renal.

FUENTE DE DATOS

Se realizó una búsqueda de datos entre enero 1996-diciembre 2004 en las bases Medline, Embase y en la Renal Health Library de la Colaboración Cochrane usando los términos mycophenolate sodium, enteric-coated mycophenolate sodium, ERL, ERL080, MPS, EC-MPS y mycophenolic acid, haciendo especial énfasis en los datos farmacológicos, farmacocinéticos y resultados de ensayos clínicos. Asimismo se revisaron los libros de resúmenes de los congresos y reuniones internacionales de trasplante llevados a cabo en esos años.

MECANISMO DE ACCIÓN DE ÁCIDO MICOFENÓLICO

Los linfocitos requieren niveles adecuados de los nucleótidos purínicos guanosina y deoxiguanosina y niveles reducidos de adenosina y deoxiadenosina, para proliferar en respuesta a la estimulación antigénica. Estos nucleótidos se sintetizan en las células humanas a través de dos vías: la vía de novo y la vía de alterna o de rescate (fig. 1). En la ruta de novo se forman a partir del precursor inosina monofosfato. Sobre este precursor pueden actuar dos enzimas: 1) la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) que lo transforma en xantina monofosfato y posteriormente en guanosina monofosfato que llevará a la formación de GTP, y 2) la adenosina desaminasa que lo convierte en adenilsuccinato y después adenosina monofosfato y posteriormente ATP¹⁸⁻²⁰. En la vía alterna se sintetizan purinas mediante el reciclado de bases purínicas generadas previamente, siendo independiente de la acción de la IMPDH y de la adenosina desaminasa. La mayoría

Correspondencia: Ana I. Sánchez-Fructuoso
Servicio de Nefrología
Hospital Clínico San Carlos
Avda. Martín Lagos, s/n.
28040 Madrid
E-mail: sanchezfruct@telefonica.net

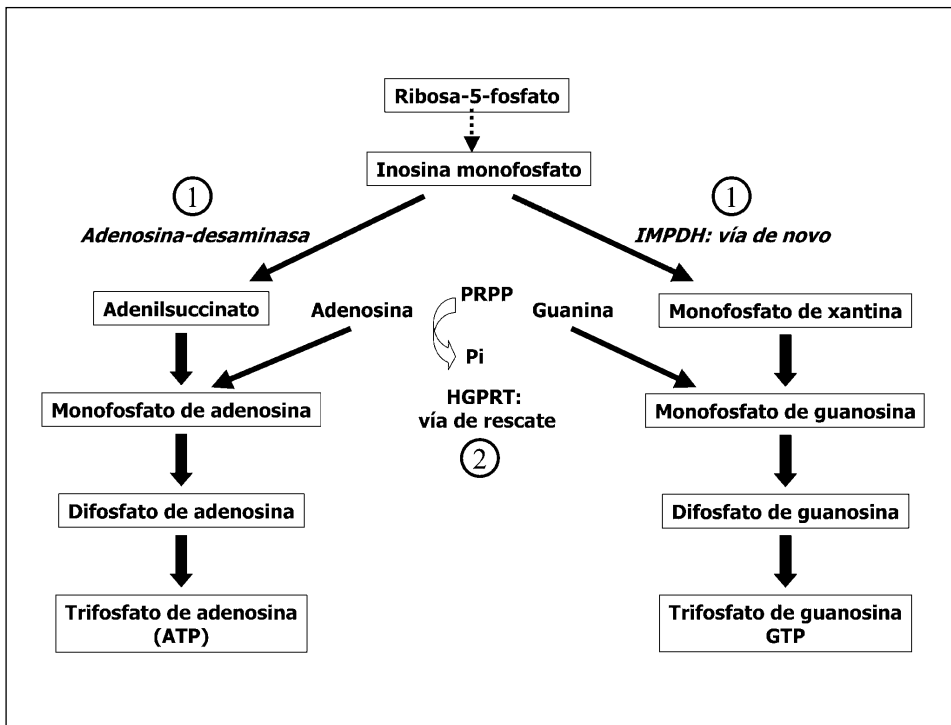


Fig. 1.—Inhibición de la proliferación linfocitaria inducida por ácido micofenólico. 1) Vía de novo: a través de precursores básicos en un proceso que depende de manera esencial de la IMPDH o de la adenosina desaminasa. 2) Vía de rescate: reciclado de bases purínicas generadas previamente. IMPDH=inosina monofosfato deshidrogenasa; PRPP=fosfo-ribosil-pirofosfato; HGPRT= hipoxantina-guanina-fosfo-ribosiltransferasa.

de las células humanas utilizan ambas rutas para la replicación, sin embargo los linfocitos utilizan fundamentalmente la vía de novo lo que les hace especialmente sensibles a la acción del MPA que llevará a la disminución de la síntesis de GTP, componente fundamental para la transformación mitógena del linfocito^{19,20}. Hay dos isoformas de la IMPDH, la tipo I que se encuentra presente en los linfocitos en reposo y la tipo II que es la enzima predominante en los linfocitos activados. La IMPDH tipo II es aproximadamente cinco veces más sensible a la inhibición por el MPA que la tipo I, aunque no está claro que isoforma es la diana más importante²¹.

Esta inhibición de la IMPDH tiene las características de que es *muy selectiva* para los linfocitos (ya que estos no pueden usar la vía alterna) y consiguientemente menos tóxica sobre las células hematopoyéticas y neutrófilos en comparación con los análogos nucleósidos (ribavirina, etc.), con el metotrexate y con la azatioprina y *no competitiva* lo cual confiere la ventaja de que el grado de inhibición no depende de la cantidad de sustrato (inosina monofosfato) como en los competitivos sino de la cantidad de inhibidor (MPA). La adenina y guanina desempeñan funciones esenciales en la transcripción génica, la síntesis proteica y el metabolismo celular. La inhibición de la IMPDH en los

linfocitos causa un fallo en la transcripción de la fase G1 a la fase S, con lo que no proliferan en respuesta al antígeno. También, MPA puede tener impacto en la producción de anticuerpos al bloquear la proliferación de los linfocitos B²².

Además de esta acción sobre la proliferación linfocitaria, la deficiencia inducida en los nucleótidos guanósicos por el MPA inhibe la transferencia de manosa y fructosa a las moléculas de adhesión glucoproteicas, como selectinas e integrinas. Las selectinas son necesarias para la unión mediada por integrinas del leucocito al endotelio del injerto. Por ello MPA puede interferir esta unión y el reclutamiento de leucocitos y monocitos en los sitios de inflamación. Además la depleción de GTP inducida por MPA puede alterar otras funciones de los linfocitos T entre las que se incluyen la actividad de las proteínas G involucradas en las señales de transducción. MPA induce apoptosis linfocitaria y altera la expresión de marcadores de superficie celular (como CD25, CD134, CD11a, CD28 y CD71) y de citoquinas²³.

EFFECTOS ADVERSOS DE MMF

La administración de MMF se asocia con efectos adversos principalmente hematológicos o gastrointestina-

les. Estas alteraciones pueden resolverse a veces disminuyendo la dosis, aunque en ocasiones se precisa de la suspensión temporal o definitiva del fármaco. Sin embargo, la disminución de la inmunosupresión puede llevar al paciente trasplantado a una situación de riesgo de rechazo, tanto agudo como crónico.

En los últimos años se han publicado distintos trabajos que indican que la reducción en la dosis de MMF por efectos adversos gastrointestinales puede empeorar la evolución pos-trasplante. Pelletier y cols.¹⁵, estudiaron de forma retrospectiva 721 receptores de trasplante renal, objetivando que un 70,3% requirió al menos un cambio de dosis durante el primer año post-trasplante y que, comparados con los pacientes en los que no se habían reducido las dosis, presentaban una mayor incidencia de rechazo agudo (23,3% vs 3,7%) durante ese periodo de tiempo. Esto determinó un descenso significativo en la supervivencia del injerto a 3 años (76% vs 88%). El impacto de la reducción de la dosis de MMF ha sido también constatado en un estudio de cohorte retrospectivo de 213 trasplantes renales, en el que se observó que un 59% de ellos precisaron al menos una reducción de dosis de MMF durante el estudio. Se objetivó que el número de días en los que la dosis de MMF fue inferior a 2.000 mg fue un factor predictor de rechazo agudo, aumentando el riesgo relativo de rechazo en un 4% por cada semana en que la dosis de MMF se reducía¹⁶.

Otro estudio retrospectivo de 772 pacientes de 10 centros de USA también apoya estos hallazgos²⁴. Aproximadamente el 50% de los pacientes experimentaron sintomatología adversa gastrointestinal, 39% de los cuales requirieron ajuste de dosis o incluso interrupción de MMF. La incidencia de rechazo agudo fue significativamente mayor en aquellos pacientes con eventos gastrointestinales que precisaron modificación o suspensión de dosis comparados con los que no habían presentado esos efectos adversos ($p < 0,006$). Este estudio objetivó el gasto adicional de 3.154 \$ por paciente, principalmente por ingresos hospitalarios.

Análisis de la base de datos US Renal Data System (USRDS) entre 1995 y 1998 de los pacientes que estaban en tratamiento con MMF en el primer alta post-trasplante y que tenían injerto funcionante al primer año, encontraron una incidencia de complicaciones gastrointestinales del 27,4% objetivando además que estas complicaciones tenían un impacto negativo en la supervivencia del injerto y en los costes médicos²⁵.

Los efectos adversos gastrointestinales que aparecen con MMF son similares a los que ocurren con los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) con una incidencia a corto plazo de dipepsia superior al 40% y de úlceras y hemorragias de un 3-8%²⁶. Los AINES

y MMF tienen en común diversas propiedades fisicoquímicas como un similar el pKa (3,5-6,2 para AINES y 4,9 para MMF)²⁶. La toxicidad gastrointestinal de los AINES se produce a través de distintos mecanismos que interaccionan entre sí. Se sabe que la lesión tópica en la mucosa gástrica se debe a las propiedades fisicoquímicas de estos fármacos que dan lugar a interacciones con los fosfolípidos de superficie y a una alteración en la fosforilación oxidativa mitocondrial²⁷. El grado de desacoplamiento parece estar relacionado con el pKa (a menor pKa, mayor capacidad de desacoplamiento). MMF tiene un bajo pKa y estudios preliminares han demostrado que es un potente desacoplador de la fosforilación oxidativa mitocondrial²⁵.

En el caso de los AINES, parecen demostrados los efectos beneficiosos del recubrimiento entérico sobre los síntomas gastrointestinales y la incidencia de úlceras²⁶. Dada la similitud entre estos fármacos y MMF en cuanto a toxicidad gastrointestinal se pensó que aquellas modificaciones que habían resultado exitosas en la prevención de estos efectos secundarios en el caso de los primeros podrían ser también beneficiosas en el caso del MMF, motivo por el que se diseñó el micofenolato sódico con recubrimiento entérico (EC-MPS, Myfortic; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland).

QUÍMICA Y FARMACOLOGÍA

EC-MPS es una prodroga de MPA con cubierta entérica diseñada para mejorar la tolerancia gástrica al fármaco y, de esta forma, asegurar su eficacia terapéutica.

Equivalencia farmacológica entre EC-MPS Y MMF

La estructura química de ambos fármacos están dibujadas en la figura 2. Como consecuencia de las diferencias en el peso molecular, la dosis de 720 mg de EC-MPS libera una cantidad similar de ácido micofenólico a la que liberan 1.000 mg de MMF de manera que ambas llevan a una concentración plasmática máxima (C_{max}) y exposición de ácido micofenólico ($AUC_{0-\infty}$) similares. Estos resultados se obtuvieron en un ensayo clínico, doble ciego, en el que trasplantes renales en terapia de mantenimiento con MMF a dosis de 1 g dos veces al día, fueron randomizados a continuar con MMF o recibir tratamiento con EC-MPS 720 mg dos veces al día. Se obtuvieron 5 perfiles farmacodinámicos en cada paciente para medir la actividad de la IMPDH en células mononucleares periféricas y las concentraciones de MPA me-

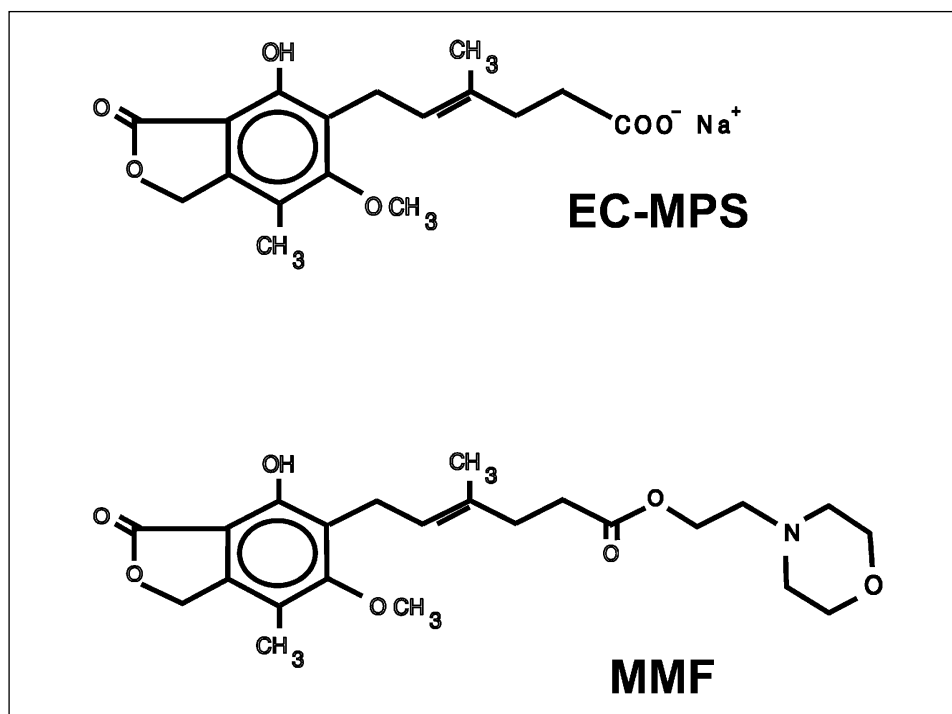


Fig. 2.—Estructura química de micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-MPS) y de micofenolato mofetil (MMF).

diente HPLC. Además, los autores encontraron que ambos fármacos tenían una acción inhibitoria similar sobre la actividad de la enzima²⁹.

Diferencias fisicoquímicas entre micofenolato mofetil y micofenolato sódico con cubierta entérica

La formulación con cubierta entérica fue diseñada para retrasar la liberación del principio activo. De esta forma mientras que la concentración máxima plasmática (T_{max}) de ácido micofenólico en el caso de MMF es de aproximadamente 0,8 horas, en la formulación EC-MPS es de 2 horas. Además mientras que el pH de máxima liberación es de 4,9 para MMF como dijimos antes, en el caso de EC-MPS está entre 6-6,8. Por las anteriores características, la liberación de ácido micofenólico se produce en el estómago en el caso de MMF y en el intestino delgado en el del EC-MPS²⁶. Ello teóricamente debería reducir la toxicidad gástrica.

Farmacocinética de EC-MPS

Tras la administración por vía oral de EC-MPS, la molécula activa, es decir el ácido micofenólico, se

absorbe desde el intestino delgado siendo la biodisponibilidad absoluta mayor del 71%³⁰. Se ha visto que la absorción del MPA está en relación lineal con la dosis administrada, de forma que la administración de dosis bajas de 180 mg lleva a AUC bajas (8,9 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$) mientras que dosis altas de 2.160 mg producen mayor exposición (AUC = 121 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$)³¹. La concentración plasmática máxima (C_{max}) de MPA suele observarse, como ya dijimos anteriormente, entre 1,5-2 horas después de su administración oral. Una comida rica en grasas no afecta la exposición (AUC_{0-24h}) de MPA aunque si se ha visto que reduce el C_{max} en un 33% en comparación con el equivalente en ayunas³⁰. El metabolismo del MPA ha sido estudiado ampliamente con MMF. MPA sufre glucuronidación en el hígado por la glucuronil transferasa, transformándose en MPA glucuronidado (MPAG) que es excretado a bilis y a orina³². Este metabolito es farmacológicamente inactivo. MPAG en el intestino puede ser hidrolizado y reconvertido en MPA, el cual puede reabsorberse de nuevo. Este reciclado, que contribuye a la alta biodisponibilidad del MPA, explica el segundo pico que se observa cuando se analiza la concentración plasmática del fármaco³⁰. Se estima que esta recirculación enterohepática contribuye aproximadamente a un tercio de la exposición a MPA en los pacientes trasplantados³³. Aunque no hay datos específicos sobre la recircula-

ción enterohepática de EC-MPS se piensa que también se produce, dado que esta forma farmacéutica y MMF tienen un perfil farmacocinético similar una vez que son absorbidos, incluido el segundo pico en sangre aproximadamente a las 8 horas de la administración³⁴. El ácido micofenólico se une en una alta proporción a las proteínas plasmáticas (97%)³⁵. Parece probable que de forma similar a MMF, la administración de EC-MPS junto a fármacos con alta capacidad de unirse a proteínas (ej.: aspirina), situaciones de hipoalbuminemia, insuficiencia renal o hepática pueden llevar a un aumento del MPA libre (no unido a proteínas) y por lo tanto aumentar el riesgo de toxicidad del fármaco³³.

Entre el 60-70% de la dosis oral de MPA aparece como MPAG en la orina dentro de las 48 h posteriores a su administración, siendo mínimas las concentraciones de MPA (< 1%)³². La vida media del MPA es de 11,7 horas y su aclaramiento de 6,6 l/h³⁵.

En un análisis farmacocinético de un subgrupo de pacientes de un estudio de fase III randomizado doble ciego comparando MMF vs EC-MPS, midiendo concentraciones plasmáticas de HPLC los días 14, 90 y 180 post-trasplante, Schmouder y cols.³⁶ encontraron que la exposición sistémica al MPA durante la duración del estudio fue un 32% mayor en los pacientes que recibieron EC-MPS vs MMF ($p = 0,004$). Asimismo, aunque no se dio la significación estadística, la C_{max} fue superior en los distintos tiempos estudiados para el grupo tratado con EC-MPS (13,9 vs 11,6, 24,6 vs 17,9, 23,0 vs 18,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a los días 14, 90 y 180 respectivamente) así como la AUC_{0-24h} (29,1 vs 23,3, 50,7 vs 39,1, 55,7 vs 37,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ a los días 14, 90 y 180 respectivamente). Parece ser que una AUC_{0-24h} de MPA > 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ se correlaciona con buena eficacia³⁶. En ese estudio el porcentaje de pacientes que presentaban una AUC_{0-24h} de MPA > 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ fue superior en el grupo tratado con EC-MPS (55% vs 15%; $p < 0,005$ en el día 14). Estos datos fueron dados en el Congreso Americano de Trasplante del 2002, sin publicarse posteriormente más que en forma de abstract por lo cual son difíciles de valorar, pero apuntaban a que con EC-MPS se consiguen más altas concentraciones de MPA sin aumentar la toxicidad, hecho que de alguna manera puede ayudar a menor respuesta inmunológica.

Recientemente se han aportado datos sobre la farmacocinética de EC-MPS comparando trasplantes renales estables en tratamiento con ciclosporina o tacrolimus, encontrándose un área bajo la curva mayor de MPA y menor de MPAG en los pacientes con tacrolimus, aunque sin objetivarse diferencias en la fracción libre de MPA entre ambos regímenes.

Esos datos sugieren que de alguna forma en los pacientes con tacrolimus el metabolismo del MPA es menor³⁷.

Interacciones farmacológicas

Los estudios se han realizado con aciclovir, antiácidos, colestiramina, ciclosporina, tacrolimus, ganciclovir y contraceptivos orales.

El uso de EC-MPS con aciclovir u otros inhibidores de la secreción tubular puede incrementar el riesgo de efectos adversos por aumento del MPAG y subsecuentemente del MPA³⁵. La administración concomitante de EC-MPS con antiácidos de magnesio y aluminio produjo una disminución del 25% de la C_{max} y del 37% en la AUC_{0-24} ³⁵ por lo que el fabricante recomienda que se evite su asociación. Los secuestrantes de ácidos biliares como colestiramina reducen la absorción intestinal y la recirculación enterohepática de MPA, reduciendo por lo tanto la biodisponibilidad del fármaco y el segundo pico de concentración sanguínea³⁵.

No se han objetivado interacciones con ganciclovir o contraceptivos orales.

Todas las medicaciones que alteran la flora intestinal pueden interactuar con EC-MPS al alterar la circulación enterohepática. La flora intestinal es responsable de la conversión de MPAG a MPA, por lo que cualquier interferencia con la hidrólisis puede conducir a disminución de las concentraciones séricas de MPA. El uso concomitante de fármacos con alta afinidad de unión a las proteínas plasmáticas también puede alterar los niveles de MPA.

Las interacciones que se han publicado con MMF es probable que también existan con EC-MPS.

Otras precauciones

Se han producido anomalías fetales (anofthalmia, exencefalia, hernia umbilical) en modelos animales con EC-MPS, por lo que su uso está contraindicado en el embarazo. No se sabe si se elimina a través de la leche materna, por lo que no se recomienda lactancia materna cuando se toma este fármaco.

ESTUDIOS EN TRASPLANTES RENALES CON EC-MPS

Actualmente está en marcha el proyecto myPROMS (myfortic® Prospective Multicentre Study) que es un estudio prospectivo abierto multicéntrico, diseñado para estudiar la eficacia y seguridad de EC-

MPS en combinación con ciclosporina en una gran población (aproximadamente 1.800 pacientes) tratados con este fármaco de novo o en terapia de mantenimiento. Hasta el momento en myPROMS participan 164 centros pertenecientes a 26 países con 14 ensayos clínicos en marcha. Estos 14 subprotocolos tienen objetivos específicos distintos de análisis, por ejemplo unos se desarrollan en poblaciones determinadas de pacientes, otros estudian distintos regímenes de esteroides (para evaluar por ejemplo si este fármaco permite la suspensión temprana), otros distintos niveles diana de ciclosporina, etc. Esto va a permitir evaluar la eficacia y seguridad de EC-MPS con diferentes regímenes inmunosupresores. El objetivo primario de myPROMS es estudiar la supervivencia de paciente e injerto, incidencia de rechazo agudo, función renal y parámetros de seguridad específicos. Además con este proyecto se intenta poder detectar antes de su comercialización aquellos efectos adversos que normalmente solo se detectan cuando se observa un población de pacientes no sesgada.

Estudios de equivalencia terapéutica entre MMF y EC-MPS

Trasplantes renales de novo

En el momento actual hay distintos ensayos clínicos en marcha para comparar la eficacia de ambos fármacos de los que estamos empezando a conocer resultados. Recientemente Salvadori y cols.³⁸ han publicado los datos de un estudio multicéntrico de fase III doble-ciego, aleatorizado, de grupos paralelos con 12 meses de seguimiento en el que se compara la eficacia y seguridad de *myfortic*[®] vs MMF en pacientes trasplantados renales de novo. El objetivo primario de este estudio era la equivalencia terapéutica medida a través de variables de eficacia (rechazo agudo comprobado por biopsia, pérdida del injerto, muerte y pérdida de seguimiento) entre ambos fármacos. Se incluyeron 423 pacientes que fueron randomizados pre-trasplante para recibir MMF (N = 210) o EC-MPS (N = 213). El tratamiento inmunosupresor asociado fue

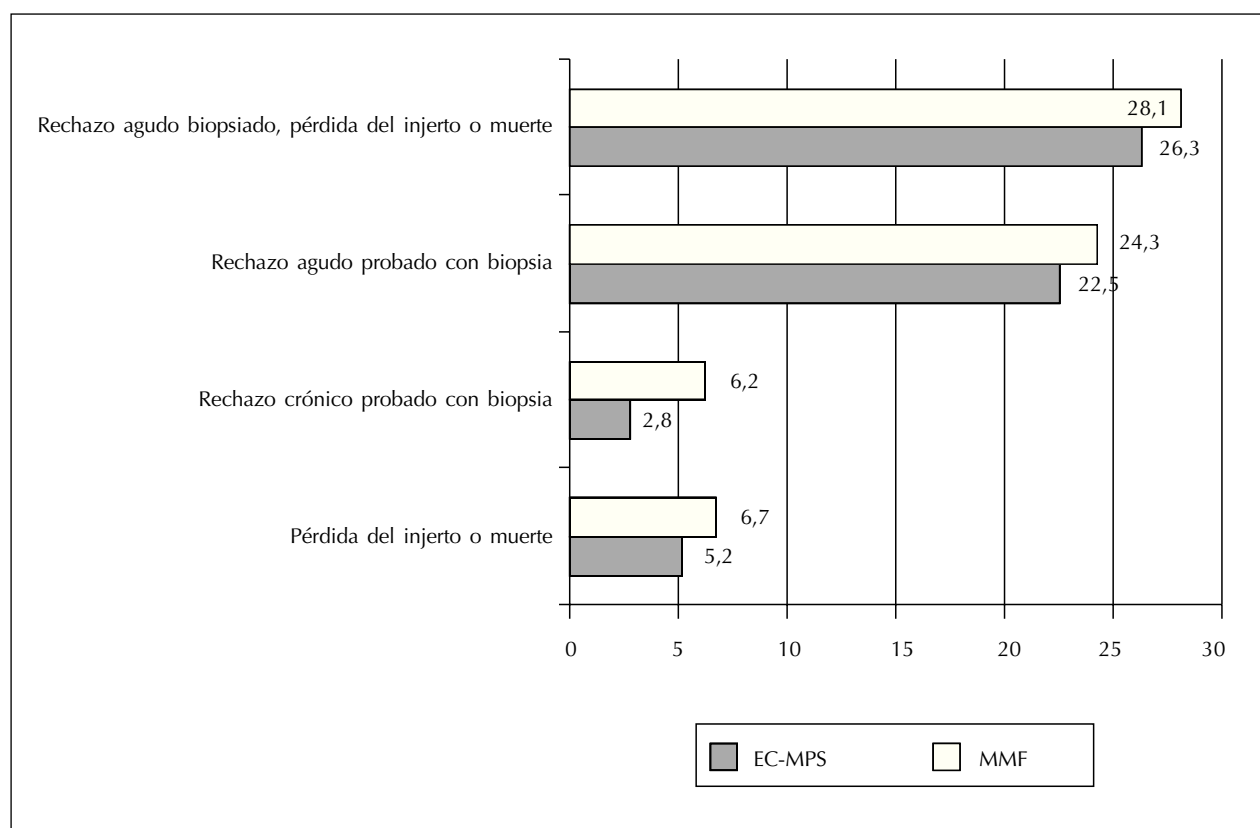


Fig. 3.—Eficacia de micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-MPS) y de micofenolato móetil (MMF) a 12 meses en trasplantes renales de novo.

ciclosporina y esteroides (según la práctica local), y terapia inducción (según centro). No hubo diferencias en las características de los pacientes salvo la isquemia fría y la tasa de anticuerpos anti-panel que fueron mayores en grupo de EC-MPS. No hubo diferencias significativas en el fallo de eficacia a los 12 meses (28,1% en el grupo MMF vs 26,3% en el grupo EC-MPS) (fig. 3) indicando por lo tanto la equivalencia terapéutica entre ambos fármacos. La incidencia de rechazo agudo probado por biopsia fue similar (24,3% en el grupo MMF vs 22,5% en el grupo EC-MPS) siendo también comparable la gradación del rechazo. En el grupo que recibió tratamiento con MMF fue mayor el porcentaje de pacientes que presentaron rechazo severo (grado III) aunque las cifras no alcanzaron significación estadística (9,8% en el grupo MMF vs 2,1% en el grupo EC-MPS).

La incidencia de efectos adversos fue comparable en ambos grupos siendo la mayoría de ellos leves o moderados. Los efectos adversos atribuidos a EC-MPS fueron 53,1% vs 60,5 atribuidos a MMF ($p = ns$). El porcentaje de efectos adversos serios y severos fue similar. La incidencia de infecciones graves fue de 22,1 en EC-MPS vs 27,1% en MMF ($p = ns$). Neumonía grave fue menos frecuente en el grupo tratado con EC-MPS (0,5 vs 4,3%; $p = 0,01$). La incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue también similar, así como el porcentaje de pacientes de cada grupo que requirió modificación en la dosis por efectos adversos gastrointestinales (15% en EC-MPS vs 19,5% en MMF; $p = ns$). Los efectos adversos hematológicos fueron similares en ambos grupos. Estos resultados llevaron a concluir que EC-MPS y MMF son fármacos terapéuticamente equipotentes en trasplantes renales de novo, con un perfil de seguridad similar.

La mejor tolerancia gástrica que teóricamente deberían haber presentado los pacientes bajo tratamiento con EC-MPS sobre los que recibieron MMF no quedó patente. Ello puede ser debido a que la nueva formulación de EC-MPS no aporte beneficios sobre la previa con MMF o que exista un sesgo de selección en los sujetos. Este sesgo se refiere a la posibilidad de que los pacientes que entran en los ensayos clínicos sean diferentes de la población normal de trasplantados, probablemente sujetos con mejores características clínicas («el mejor paciente es el que entra en un ensayo»). Para detectar este sesgo sería importante saber el número y características de los pacientes que los centros participantes no incluyeron en el estudio durante el período de inclusión y los motivos. Desgraciadamente, rara vez se dispone de estos datos por lo que es difícil descartar la existencia del sesgo de selección en los en-

sayos clínicos. De existir sesgo de selección, podrían no haberse detectado las teóricas ventajas gastrointestinales de EC-MPS.

Conversión en trasplantes renales estables

Recientemente se han publicado los datos a 12 meses de un estudio multicéntrico de fase III, randomizado, doble ciego en el que trasplantes renales estables de al menos de 6 meses de evolución y bajo tratamiento con ciclosporina y MMF (con o sin esteroides) fueron randomizados en 2 grupos: uno continuaba tratamiento con MMF ($N = 163$) y en otro se sustituyó por EC-MPS ($N = 159$)³⁹. El objetivo primario del estudio era comparar la incidencia de efectos adversos gastrointestinales y hematológicos a 3 meses y valorar si pacientes estables en tratamiento con MMF podían ser convertidos de manera segura a EC-MPS. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue similar a los 3 y 12 meses de iniciado el estudio. Se realizó también un análisis sobre el grado de aumento de la severidad de los síntomas gastrointestinales respecto a la situación que presentaba el paciente en el momento de la inclusión en el estudio, sin objetivar diferencias entre ambos grupos. El porcentaje de infecciones serias fue menor en el grupo de EC-MPS (8,8 vs 16%; $p < 0,05$). No hubo diferencias en las variables de eficacia del tratamiento de forma que la incidencia de rechazo agudo demostrado por biopsia fue similar (1,3% en EC-MPS vs 3,1% en MMF), así como la de rechazo crónico histológicamente comprobado (3,8% en EC-MPS vs 4,9% en MMF) o pérdida del injerto o muerte (1,3% en EC-MPS vs 3,1% en MMF) (fig. 4). La conclusión del estudio era que los pacientes estables en tratamiento con MMF podían ser convertidos de forma segura a EC-MPS.

Una vez más, EC-MPS no consiguió demostrar ventajas en la tolerancia gastrointestinal. De cualquier modo hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos en este ensayo estaban con dosis plenas previas de MMF (2 g) con lo que probablemente sujetos con intolerancia a MMF puedan no haber sido incluidos. No existe hasta el momento ningún estudio en el que se haya intentado tratamiento con EC-MPS en pacientes con intolerancia gástrica a MMF.

Parecen necesarios más estudios para poder apreciar si existen ventajas o desventajas de EC-MPS sobre MMF. Probablemente con la comercialización del fármaco y la posibilidad de su uso en cualquier tipo de enfermos se pueda dar respuesta a esta cuestión.

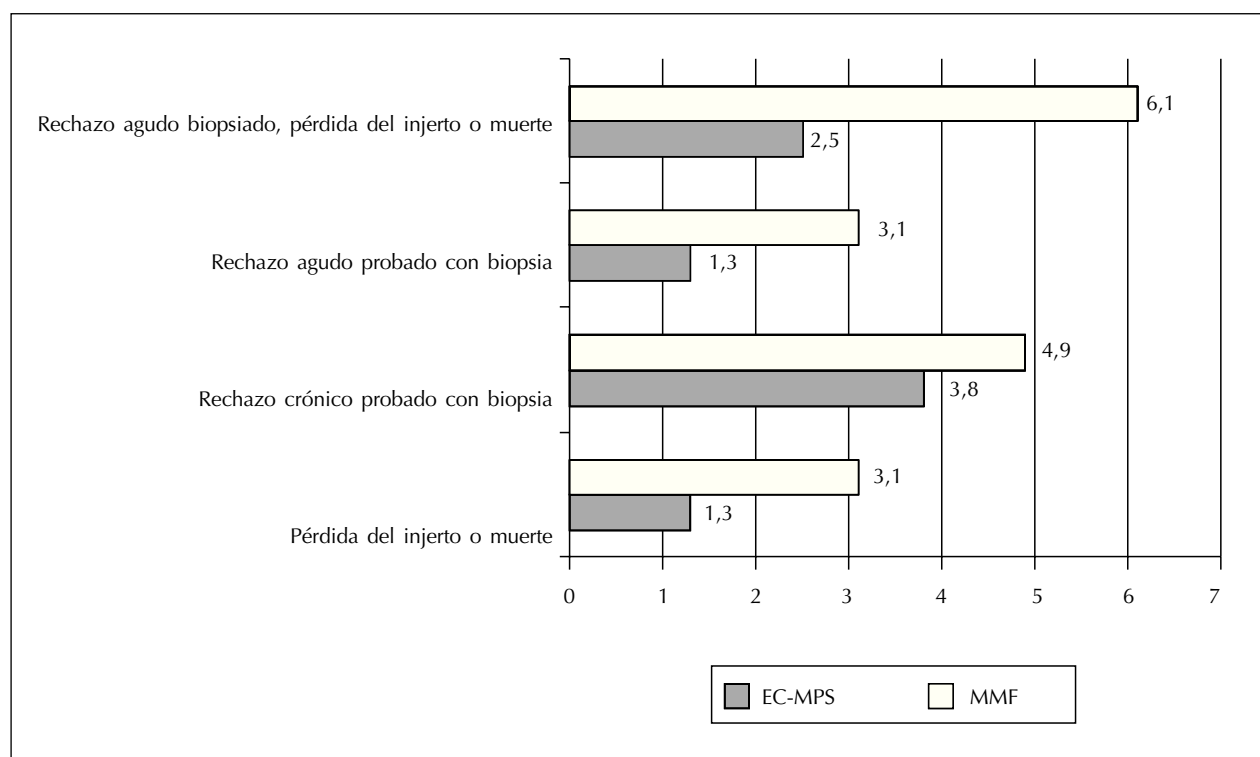


Fig. 4.—Eficacia de micófenolato sódico con cubierta entérica (EC-MPS) y de micófenolato mófetil (MMF) a 12 meses en terapia de mantenimiento en trasplantes renales.

Los subprotocolos DE02 y LA01 de myPROMS estudian conversión de MMF a EC-MPS en terapia de mantenimiento en trasplantes renales estables. En el DE02 es un estudio europeo con pacientes en tratamiento con 500, 750, 1.000 o 1.500 mg dos veces al día son convertidos a dosis equipotentes de 360, 540, 720 y 1440 mg dos veces al día de EC-MPS. En los últimos datos informados⁴⁰ se habían incluido 200 pacientes. Se han dado datos a los 3 meses de 57 pacientes. Efectos adversos gastrointestinales han aparecido en 15,8%, pero solo en un paciente se requirió suspensión de la medicación (1,8%). Rechazo agudo comprobado con biopsia se diagnosticó en un caso, resolviéndose con esteroides. Ningún paciente sufrió rechazo crónico, pérdida del injerto o muerte. La función renal permaneció estable.

El subprotocolo LA01 se está desarrollando en Sudamérica⁴⁰. Se han incluido 260 pacientes. La mayoría (91%) de los sujetos estaban con dosis plenas de MMF. Datos a 3 meses de 93 pacientes informan de una incidencia de 19,4% de efectos adversos gastrointestinales, pero en ningún caso ha sido preciso suspender la medicación.

CONCLUSIÓN

MPA, un inhibidor de la proliferación linfocitaria, ha demostrado ser un excelente agente inmunosupresor en el trasplante renal. El primer derivado disponible del MPA, el MMF presenta una alta incidencia de efectos adversos gastrointestinales que obligan en un porcentaje no despreciable de casos a la disminución o incluso suspensión, parcial o temporal, del fármaco con el consecuente riesgo de rechazo. EC-MPS es una nueva formulación con recubrimiento entérico que se ha desarrollado para intentar disminuir la incidencia y severidad de estos efectos adversos. Ensayos clínicos han mostrado que MMF y EC-MPS son drogas equivalentes en cuanto a eficacia y seguridad, sin embargo no se ha encontrado que este nuevo fármaco consiga una disminución de los efectos adversos gastrointestinales. Se requiere mayor número de estudios y mayor seguimiento de los mismos para poder objetivar si es o no superior a MMF. De cualquier modo los datos disponibles indican que EC-MPS es una nueva alternativa a la hora de decidir el tratamiento inmunosupresor a utilizar en un determinado paciente.

Pacientes en tratamiento con MMF pueden ser convertidos de forma segura a EC-MPS.

BIBLIOGRAFÍA

- Ohsugi U, Hirose S, Juji G. Immunosuppressive effects of mycophenolic acid. Prolongation of survival time of skin allografts. *Transplantation J* 7: 257-259, 1972.
- Nelson P, Eugui E, Allison AC: Synthesis and immunosuppressive activity of some side-chain variants of mycophenolic acid. *J Medicinal Chem* 33: 833-8, 1990.
- Lee W, Gu L, Miksztal AR, Chu N, Leung K, Nelson PH: Bioavailability improvement of mycophenolic acid through amino ester derivatization. *Pharm Res* 7: 161-6, 1990.
- Sievers TM, Rossi SJ, Ghobrial RM, Arriola E, Nishimura P, Kawano M y cols.: Mycophenolate mofetil. *Pharmacotherapy* 17: 1178-97, 1997.
- European Mycophenolate Mofetil Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroid for prevention of acute rejection. *Lancet* 345: 1321-5, 1995.
- HW: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60: 225-32, 1995.
- Scollinger HW, Deierhoi MH, Belzer FO, Diethelm AG, Kauffman RS: RS-61443 -a Phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation* 53: 428-32, 1992.
- The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61: 1029-37, 1996.
- Sollinger HW, for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60: 225-232, 1995.
- Taylor DO, Ensley RD, Olsen SL, Dunn D, Renlund DG: Mycophenolate mofetil (RS-61443): preclinical, clinical, and three year experience in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 13: 571-83, 1994.
- Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, Wolfe RA, Agodoa LY, Kaplan B: Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 69: 2405-2409, 2000.
- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, Hanson JA, Cibrik DM, Kaplan B: Effect of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in African american renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 11: 2366-2370, 2000.
- Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA, Kaplan B: Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft function deterioration. *Transplantation* 75: 1341-1346, 2003.
- Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA, Kaplan B: Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. *Am J Transplant* 3: 68-73, 2003.
- Pelletier RP, Akin B, Henry ML, Bumgardner GL, Elkhannas EA, Rajab A, Ferguson RM: The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Clin Transplant* 17: 200-205, 2003.
- Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephro* 14: 2381-2386, 2003.
- Schnitzler MA, Hardinger KL, Brennan DC. Graft survival and cost following gastrointestinal complications in renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. Presented en the World Congress of Nephrology Berlin, 2003 (abstract 751).
- Eugui EM, Mirkovich A, Allison AC. Lymphocyte-selective antiproliferative and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in mice. *Scand J Immunol* 33: 175-83, 1991.
- Allison AC, Eugui EM: Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and ester prodrug, mycophenolate mofetil. *Immunol Rev* 136: 5-28, 1993.
- Natsumeda Y, Carr SF: Human type I and II IMP dehydrogenase as targets. *Ann NY Acad Sci* 696: 88-93, 1993.
- Sintchak MD, Fleming MA, Futer O, Raybuck SA, Chambers SP, Caron PR, Murcko MA, Wilson KP: Structure and mechanism of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell* 85: 921-930, 1996.
- Jonsson CA, Carlsten H: Mycophenolic acid inhibits inosine 5'-monophosphate dehydrogenase and suppresses immunoglobulin and cytokine production of B cells. *Int Immunopharmacol* 3: 31-37, 2003.
- Budde K, Glander P, Diekmann F, Waiser J, Fritsche L, Dragun D, Neumayer HH. Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Pharmacother* 5: 1333-1345, 2004.
- Ferguson RM, Porterfield-Baxa J, Tierce JC: The cost of mycophenolate mofetil-related gastrointestinal adverse events and impact of MMF dose-reduction/discontinuations on acute rejection in transplanted patients. Presented en the European Society for Organ Transplantation, Venecia 2003 (abstract 707).
- Hardinger KL, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler MA: Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transpl Int* 17: 609-616, 2004.
- Bjarnason I: Enteric coating of mycophenolate sodium: a rational approach to limit topical gastrointestinal lesions and extend the therapeutic index of mycophenolate. *Transplant Proc* 33: 3238-3240, 2001.
- Somasundaram S, Rafi S, Hayllar J, Sigthorsson G, Jacob M, Price AB, Macpherson A, Mahmud T, Scott D, Wrigglesworth JM, Bjarnason I: Mitochondrial damage: a possible mechanism of the «topical» phase of NSAID induced injury to the rat intestine. *Gut* 41: 344-353, 1997.
- Banoob DW, McCloskey WW, Webster W: Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. *Ann Pharmacother* 36: 163-166, 2002.
- Budde K, Glander P, Hahn U, Roblitz H, Mai I, Diekmann F, Waiser J, Bohler T, Neumayer HH: Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant patients. *American Journal of Transplantation* (Supl. 2): 399 (abstract), 2002.
- Gabardi S, Tran JL, Clarkson MR: Enteric-coated mycophenolate sodium. *Ann Pharmacother* 37: 1685-1693, 2003.
- Arns W, Choi L, Cooper P, Zhu W, Graf P, Schmoder R: Absorption of myfortic (enteric coated mycophenolate sodium) is proportional over a wide dose range. *Transplantation* 78 (Supl. 1): 471-472 (abstract), 2004.
- Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, Hale M: Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol* 36: 315-324, 1996.
- Shaw LM, Korecka M, Venkataraman R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL: Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant* 3: 534-542, 2003.

A. I. SÁNCHEZ-FRUCTUOSO

34. Schmouder R, Arns W, Merkel F, Choudhury S, Russell D, Taccard G: Pharmacokinetics of ERL080A: a new enteric coated formulation of mycophenolic acid-sodium. *Transplantation* 67: S203 (abstract), 1999.
35. Novartis Pharma AG: Myfortic® (mycophenolic acid) summary of product characteristics. 10 October 2003.
36. Schmouder R, Fauchald P, Arns W, Sperschneider H, Choi L, Graf P, Hall M: System exposure of mycophenolic acid (MPA) is greater with myfortic than with MMF. *American Journal of Transplantation* (Supl. 2): 233, 2002.
37. Kaplan B, Bastien M-C, Meier-Kriesche U, Minnick P, Sechaud R, Yeh C-M, Balez S, Picard F, Schmouder R: Steady-state pharmacokinetics of enteric-coated mycophenolate sodium (myfortic) in stable renal transplant patients differ during concomitant treatment with neoral or tacrolimus. *Transplantation* 78 (Supl. 1): 114-115 (abstract), 2004.
38. Salvadori M, Holzer H, De Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, Maca J, Hall M: The ERL B301 Study Groups. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 4: 231-236, 2004.
39. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, Hall M: ERL B302 Study Group. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant* 4: 237-243, 2004.
40. Nashan B, Ivens K, Suwelack B, Arns W, Abbud Filho M; myPROMS DE02 Study Group; LA01 Study Group. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant patients: preliminary results from the myfortic prospective multicenter study. *Transplant Proc* 36 (2 Supl.): 521S-523S, 2004.