



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

**RELACIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS Y LA  
FARMACOCINÉTICA DEL ÁCIDO MICOFENÓLICO  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS POST-  
TRASPLANTE RENAL Y SU EVOLUCIÓN A 12 MESES.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ESPECIALISTA EN:  
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:  
Dra. Gloria Beatriz Hernández Silverio**

**TUTOR DE TESIS  
DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO**



Ciudad de México, Febrero 2016.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dra. Rebeca Gómezchico Velasco  
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Mara Medeiros Domingo  
Asesor de Tesis  
Jefe de Laboratorio de Investigación en Nefrología y  
Metabolismo mineral y óseo  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. en C. María Inés del Pilar García Roca  
Co - asesor de Tesis  
Laboratorio de Investigación en Nefrología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

## AGRADECIMIENTO

***A mis papas*** por su apoyo incondicional, por todas sus atenciones hacia su hija. Les muestro un poco de esos esfuerzos que hemos hecho juntos, gracias mamá y papá.

*Con agradecimiento por su apoyo y conocimiento:*

*Dra. Mara Medeiros.*

*Dra. Pilar García.*

## ÍNDICE

1. Antecedentes.....	5
2. Marco teórico.....	5
3. Planteamiento del problema.....	12
4. Pregunta de investigación.....	13
5. Justificación.....	13
6. Objetivos .....	13
7. Metodología.....	13
a. Diseño del estudio.....	14
b. Población blanco.....	15
c. Criterios de selección de los pacientes.....	15
d. Recolección de datos.....	16
e. Plan de Análisis Estadístico.....	16
8. Resultados .....	17
9. Discusión.....	25
10. Conclusiones.....	26
11. Limitaciones del estudio.....	27
12. Cronograma.....	28
13. Bibliografía.....	29
14. Anexos.....	31

## ANTECEDENTES

En la prevención del rechazo de trasplante renal se utiliza una combinación de medicamentos inmunosupresores, la terapia en general incluye esteroides, inhibidores de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y un inhibidor del ciclo celular (azatioprina o micofenolato de mofetilo). El micofenolato de mofetilo (MMF) es uno de los medicamentos más empleados en la terapia inmunosupresora, el MMF es profármaco del ácido micofenólico (AMF), molécula que presenta la actividad inmunosupresora.

Tras su aprobación en 1995 por la FDA, se ha convertido en el agente antiproliferativo de mayor uso en trasplantes, más del 80 % de los pacientes recibe MMF como parte del esquema inmunosupresor (1)

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

La terapia farmacológica para trasplante de órganos comenzó con la introducción de la azatioprina (AZT), un fármaco derivado de la 6-mercaptopurina (6-MC) aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1968. La asociación de esteroides y AZA fue el tratamiento inmunosupresor estándar en el trasplante renal por casi 20 años hasta la introducción de la ciclosporina (CyA) en 1980 (5).

El ácido micofenólico (MPA) es el principio activo del Micofenolato de mofetilo (MMF) y del Micofenolato de sodio de liberación entérica (MPS-EC). Como se comentó el MMF fue registrado en la FDA en 1995, tras la realización de tres estudios multicéntricos internacionales que demostraron su mayor eficacia en la prevención del rechazo agudo comparada al de AZA o placebo (3).

Tras la aprobación del MMF, el uso clínico de AZA viene disminuyendo progresivamente en los últimos años. Las causas para este creciente uso de MPA son varias, incluyendo la superioridad en la prevención del rechazo agudo, la supervivencia del paciente y supervivencia del injerto con óbito 6 censurado en pacientes afroamericanos y caucásicos, reducción en la incidencia de rechazo agudo tardío, reducción de la nefropatía crónica.

## MARCO TEÓRICO

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

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

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

Su biodisponibilidad es mayor al 90% y el tiempo en el que alcanza la concentración máxima va de 1-2 h post administración pudiendo presentar un segundo pico máximo entre 6-12 h después de la administración debido a que sufre circulación enterohepática (3).

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

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

- 1) rs17868320 (-2152 C>T) en el promotor del gen. El polimorfismo se asocia con niveles de AMF menores.
- 2) rs6714486 (-275 T>A) también en el promotor del gen. Se ha asociado a mayor glucuronización de AMF. El polimorfismo se asocia con niveles de AMF menores.
- 3) rs2741096 (-331 T>C), en el promotor del gen. En niños se ha visto que los portadores del alelo TT tienen mayor riesgo de efectos secundarios al MMF como leucopenia y diarrea.
- 4) rs72551330 (98 T>C), que produce un cambio en la proteína dando una metionina en vez de una treonina. El alelo 98 TT se conoce como \*1/\*1 y el 98 CC como \*3/\*3. Los pacientes con el alelo \*3 tienen niveles de AMF mayores
- 5) rs2741049 (1399 T>C) en intrón. No se han reportado cambios en la biodisponibilidad asociados a este polimorfismo.

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

### **Mecanismo de acción**

Las células pueden sintetizar bases de purina y de pirimidina a través de dos vías enzimáticas: la de *novο* y la de *salvamento*. En la *vía de novo* la síntesis de bases de purina se inicia a partir de la glutamina y requiere 10 etapas enzimáticas para la síntesis de inosina monofosfato (IMP), mientras que la síntesis de bases de pirimidina necesita de seis etapas para la síntesis de uridina monofosfato (UMP). El IMP es convertido a adenosina monofosfato (AMP) por la acción de la enzima adenina desaminasa (ADA) y a guanosina monofosfato (GMP) por la acción de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). La *vía de salvamento* recupera los nucleótidos circulantes, oriundos de la degradación proteica de la dieta o muerte celular y, a través de las enzimas cinasas, los transforma en nucleótidos (NTP) o desoxinucleótidos (dNTP) trifosfatados. Las células con mayor capacidad de duplicación, como linfocitos, depende preferentemente de la vía de novo, mientras que las demás pueden suplir sus necesidades de nucleótidos a través de la vía de salvamento. AZT y MPA son fármacos antiproliferativos inhibiendo la síntesis de nucleótidos de bases de purinas.

**Absorción:** tras la administración oral, MMF y MPS son rápidamente convertidos en MPA en el estómago, intestino delgado, sangre, hígado y tejidos. Cerca del 90% de la dosis oral de MMF o MPS-EC es regularmente absorbida.

**Distribución:** en la sangre total, el 99.99% del MPA absorbido está en la fracción plasmática, y apenas el 0.01% está distribuido en los elementos celulares. En pacientes con función renal y hepática normal, 97-99% de la fracción plasmática del MPA está vinculada a la albúmina de forma concentración dependiente.

**Metabolismo:** el MPA es metabolizado en el tracto gastrointestinal, hígado y riñón a través de la acción de las enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasas (UGT). Existen varias isoformas de esa enzima, y las principales son la UGT1A9 y la UGT2B7, que se expresan en concentraciones elevadas en el hígado y riñón. Su metabolito principal, el MPAG, es inactivo, presenta alta capacidad de relación con la albúmina y se encuentra en el plasma en concentraciones 20-100 veces mayores que el MPA. Por lo menos se forman otros dos metabolitos menores, el 7-Oglucosídeo y la acil-glucoronídeo (AcMAPG).

**Eliminación:** tras la administración oral, cerca del 87% de la dosis es recuperada como MPAG y menos de 1% como MPA. La secreción biliar de MPAG producido por el hígado ocurre a través de la proteína transportadora multidrug resistance protein 2 (MRP-2).

**Recirculación enterohepática:** el MPAG excretado en la bilis puede ser nuevamente convertido en MPA y reabsorbido en el colon a través de la acción de las enzimas glucoronidasas de las bacterias del tracto gastrointestinal. Se estima que la recirculación enterohepática contribuye con aproximadamente el 40% (10-60%) de la exposición al MPA durante el intervalo de la dosis. Después de la administración de MMF o MPS a trasplantados renales estables, la farmacocinética del MPA es lineal, y semejante en el intervalo de dosis utilizado clínicamente. Cuando se administran en dosis equimolares

(MMF 1,000 mg vs MPS-EC 720 mg), las dos fórmulas de MPA producen concentraciones de MPA similares durante el intervalo de dosis (área bajo la curva [AUC] de la concentración plasmática de MPA durante el intervalo de dosis). Debido a la liberación entérica producida por el MPS, el tiempo para alcanzar la máxima concentración de MPA en el plasma es mayor comparado con el que se observa tras la administración de MMF. Después de la absorción del MPA, se puede observar un segundo pico de concentración plasmática como consecuencia de la recirculación enterohepática; de esta manera, la depuración plasmática, así como la vida media de eliminación son semejantes, independientemente de la formulación utilizada.

## **Interacciones medicamentosas**

Otra causa de las variaciones en los niveles del AMF y/o alguno de sus metabolitos son las interacciones que existen con algunos fármacos como son (8,26):

Interacciones mayores:

- *Antiácidos con hidróxido de magnesio y aluminio (interacción establecida):* La absorción de micofenolato de mofetilo disminuye tras su administración con antiácidos.
- *Vacunas de virus vivos (teórica):* como son vacunas para paperas, sarampión, rotavirus, polio sabin, varicela y fiebre amarilla.
- *Inhibidores de bomba de protones como omeprazol, lansoprazol, esmaprazol (teórica):* Pueden disminuir la biodisponibilidad (27).



Interacciones moderadas:

- *Ciclosporina (establecida)*: La farmacocinética de la ciclosporina A no experimentó variaciones por el micofenolato de mofetilo. Sin embargo esta incrementa los niveles de AMF, debido a inhibición en la proteína MRP-2 (15).
- Hormonales como valerato de estradiol, estradiol, mestranol, desogestrel (probable)
- *Aciclovir*: Se observaron concentraciones plasmáticas de GAMF y aciclovir más altas tras la administración de ellos de forma concomitante. Dado que las concentraciones plasmáticas de GAMF y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que los dos fármacos compitan en las secreciones tubulares y, como consecuencia, se eleve aún más la concentración de ambos.
- *Colestiramina*: Tras la administración de micofenolato de mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con colestiramina, el área bajo la curva (ABC) del AMF disminuye en un 40%.

Otras interacciones descritas:

- *Tacrolimus*. La depuración de MPA esta disminuida cuando se emplea tacrolimus, por esto se recomienda monitoreo en estos pacientes (16, 17).
- *Sirolimus* incrementa niveles de micofenolato.
- *Analgésicos no esteroideos*. Se ha descrito que algunos analgésico no esteroideos como el ácido fluufenámico, el niflunámico (ketorolaco) y el mefenámico inhiben la glucuronidación del MPA (18,19)
- Metronidazol

### Efectos secundarios

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

Se indican a continuación las *reacciones adversas* notificadas en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (26) .

Comunes

- *Cardiovasculares*: hipertensión (trasplante renal 28.2-34%).
- *Metabólicos y nutricionales*: hiperpotasemia, hiperglucemia (trasplante cardiaco 46.7%), hipofosfatemia, hipopotasemia, hipercolesterolemia (trasplante cardiaco 41%), hipocalcemia (trasplante de hígado 30%), edema periférico, edema.
- *Digestivos*: diarrea (trasplante renal 31-36%), vómitos (trasplante cardiaco 34%, trasplante hepático 33%), estreñimiento (trasplante renal 18-23%), náuseas (trasplante renal 20-24%; trasplante cardiaco 54%, trasplante de hígado 54%), náuseas y vómitos, dispepsia, Candidiasis bucal, dolor abdominal (trasplante renal 25-28%).
- *Respiratorios*: infección (trasplante renal 22-24%), disnea (trasplante cardiaco 37%, trasplante hepático 31%), faringitis, aumento de la tos (trasplante cardiaco 31%).
- *Piel y anexos*: herpes simple, acné.

- *Neurológico*. Cefalea, mareos (trasplante renal 16 a 21%, trasplante cardiaco 54%), insomnio (trasplante cardiaco 40.8%).
- *Musculo esquelético*. Dolor lumbar (trasplante cardiaco 34.6%, trasplante hepático 46.6%)
- *Renal*: Elevación de nitrógeno ureico en suero (trasplante cardiaco 34%), infección de vías urinarias (trasplante renal 37%)
- *Otros*: Fiebre (trasplante renal 21-23%)

### Eventos adversos serios

- *Gastrointestinales*: Úlcera gástrica (infrecuente), hemorragia gastrointestinal (1.7% a 5.4%)
- *Hematológicos*: anemia (trasplante renal 26%), leucopenia (23-46%), trombocitopenia (23-38%)
- *Inmunológico*: Neoplasia epitelial maligna de piel (1.6 a 4.2%), linfoma maligno (0.4 a 1%), infecciones oportunistas, sepsis.
- *Renal: enfermedad por virus BK*
- *Respiratorio: Derrame pleural (trasplante hepático 34%)*

### Farmacocinética en pacientes pediátricos:

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

El nivel terapéutico deseado en adultos se relaciona con una ABC de entre 30-60 µg/mL y en niños los valores están entre 36-64 µg/mL (3,25).

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

El estándar de oro para la determinación de ácido micofenólico y sus metabolitos es cromatografía líquida de alta presión (HPLC) (7,8,28,29).

La farmacocinética del MPA tras la administración de dosis fijas diarias de MMF o MPS-EC presenta gran variabilidad. Varios factores intervienen en esa variabilidad. La disfunción renal causa reducción de la excreción del MPAG, y la enfermedad hepática y la hipoalbuminemia aumentan la fracción libre del MPA. La alimentación reduce la magnitud y retarda el alcance del pico de MPA, aumentando la formación de MPAG. El metabolismo del MPA parece ser menor en mujeres, probablemente debido al estrógeno con compite con MPA en los sitios de ligación con UGT. Hay un aumento progresivo de las concentraciones de MPA con el tiempo tras el trasplante.

La Ciclosporina (CyA) inhibe la secreción biliar de MPA por el transportador MRP-2 y reduce la recirculación enterohepática de MPA. Las concentraciones plasmáticas de MPA asociado a TAC son 20% mayores que las observadas en pacientes que reciben CyA. La prednisona induce expresión de la enzima UDP-glucuroniltransferasa, aumentando la conversión de MPA a MPAG y reduciendo la concentración plasmática de MPA. Por este motivo, la reducción de su dosis a largo plazo o su retirada puede aumentar la concentración de MPA. Polimorfismos en los genes de la UGT como UGT1A9, UGT1A8, UGT2B7, de la MRP-2 pueden ser los posibles responsables de diferencias de glucoronidación de MPA y excreción biliar MPAG, respectivamente.

## **Seguridad y tolerancia**

El uso de MPA está asociado a una incidencia mayor de reacciones gastrointestinales y hematológicas adversas y de infecciones virales. La toxicidad gastrointestinal del MPA parece estar asociada a la dosis administrada, siendo responsable de la reducción de la dosis del MMF o eventual interrupción definitiva en hasta 21,3% de los pacientes. Las reacciones adversas hematológicas, incluyendo leucopenia y anemia, han sido asociadas a elevadas concentraciones plasmáticas de MPA.

Comparando con los pacientes que recibieron AZT, SRL o everolimus, aquellos que recibieron MPA presentaron una mayor incidencia de infecciones virales, principalmente la enfermedad por citomegalovirus (CMV).

## **DESORDENES GASTROINTESTINALES**

Los desórdenes gastrointestinales son frecuentes en los receptores de trasplante renal, en un 20 a 40% de los receptores, la gravedad varía ampliamente, los síntomas pueden ser desde leve a graves. La principal causa de desorden gastrointestinal es el uso de fármacos inmunosupresores especialmente ácido micofenólico en forma de micofenolato de mofetilo que afecta hasta en un 45% de los pacientes siendo dosis dependientes.

Hay pocos datos sobre la prevalencia de desórdenes gastrointestinales en pacientes con trasplante renal, una posible explicación es que los síntomas son subestimados por los pacientes y no se mencionan a los médicos.

Para evaluar la frecuencia y severidad de los desórdenes gastrointestinales se aplica la GSRS (Escala de evaluación de síntomas gastrointestinales) <sup>(31)</sup>.

Se ha documentado que hasta un 90% de los receptores de trasplante renal presentan síntomas gastrointestinales, incluso al recibir dosis reducida de micofenolato. Una de las primeras intervenciones es disminuir la dosis de micofenolato, seguido de un aumento de la incidencia de rechazo agudo y pérdida del injerto, se ha observado que el cambio de micofenolato a micofenolato sódico con capa entérica disminuye los síntomas.

La variabilidad en el reporte de la frecuencia está relacionada con la metodología utilizada para los síntomas gastrointestinales. El uso de la escala GSRS puede ayudar a identificar la existencia de desórdenes gastrointestinales silentes y cuantificar su gravedad en los receptores de trasplante <sup>(31)</sup>.

Leah Kleinman y Col. Evaluó 2 escalas de síntomas gastrointestinales GSRS y GIQUI (Gastrointestinal Quality of Life Index) en pacientes pos trasplante renal, donde evaluaron estas escalas con otras escalas genéricas. La escala GSRS que interroga síntomas gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, dispepsia y dolor abdominal, es un instrumento de 15 ítems para evaluar el impacto de los síntomas del tracto gastrointestinal bajo y alto, hay 5 subescalas: reflujo, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal e indigestión, cada una de las cuales produce una subescala de rango de intensidad 1(sin molestias) a 7(molestias graves), las puntuaciones más altas indican impacto de ese síntoma.

Los resultados: reportaron que las escalas son aplicables a población de pacientes postrasplante renal y distingue entre pacientes con síntomas o sin síntomas gastrointestinales. El score de ambos instrumentos demostraron diferencia significativa entre pacientes con trasplante renal con complicaciones gastrointestinales y sin complicaciones gastrointestinales  $P:<0.05$  (32).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

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

Las principales reacciones adversas asociadas a la administración de AMF son síntomas gastrointestinales (dolor, reflujo, diarrea y vómito), leucopenia y sepsis, que se han relacionado con los niveles pico del AMF.

El monitoreo terapéutico se realiza con área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (ABC), el valor terapéutico de  $ABC_{0-12h}$  es de 30-60  $\mu\text{g/ml}$ .

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

- ¿Existe relación entre la farmacocinética de ácido micofenólico ó micofenolato post-trasplante renal y los efectos secundarios gastrointestinales y el rechazo de injerto en los primeros 12 meses?

## **JUSTIFICACION:**

En nuestro Hospital no se realiza monitoreo rutinario de los niveles de ácido micofenólico, principalmente debido a que se recomienda monitoreo en base a área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo (ABC) en vez de niveles en valle y esto requiere de seis a ocho puntos de muestreo en un periodo de 12 horas. En un estudio de investigación realizado recientemente encontramos que 55% de nuestros pacientes tienen  $ABC_{0-12h}$  de ácido micofenólico por arriba de los valores recomendados a pesar de recibir una dosis ponderal apropiada. Dado que se han descrito diferencias en los polimorfismos de UGT1A9 que repercuten en la expresión de la enzima y el metabolismo de ácido micofenólico deseamos realizar un estudio que integre la parte farmacogenética con la farmacocinética y farmacodinamia del ácido micofenólico, con el fin de diseñar una estrategia de dosificación individualizada, que permita evitar rechazos y eventos adversos.

## **HIPÓTESIS.**

Existe relación entre la farmacocinética de MMF en pacientes post-trasplante renal con los síntomas gastrointestinales.

Los pacientes con  $ABC_{0-12h}$  de ácido micofenólico por arriba de los valores recomendados tendrán más síntomas gastrointestinales.

Los pacientes con  $ABC_{0-12h}$  de ácido micofenólico por debajo de los valores recomendados tendrán mayor proporción de rechazo agudo del injerto en el primer año pos-trasplante.

## **OBJETIVOS:**

- Describir la farmacocinética del ácido micofenólico en niños mexicanos post-trasplante renal y su relación con los síntomas gastrointestinales.
- Describir si la farmacocinética del ácido micofenólico predice el desarrollo de rechazo agudo en el primer año post-trasplante renal.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes de 2 a 18 años de edad con más de 3 meses de trasplante renal
- Que reciban inmunosupresión que incluya formulaciones de micofenolato de mofetilo/micofenolato sódico o de ácido micofenólico.
- Firma de consentimiento informado firmado por el padre ó tutor y asentimiento del paciente (en mayores de 6 años).

### **Criterios de Exclusión**

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

### **Criterios de Eliminación**

- Deseo voluntario de abandonar el estudio
- Pacientes en quienes se documente falta de adherencia

## VARIABLES CUANTITATIVAS:

### ABC<sub>0-12h</sub>

**Definición conceptual:** Es el área total debajo de la curva, que describe la concentración del fármaco en la circulación general en función del tiempo (desde cero hasta infinito).

**Unidad de medición:** ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )

**Tipo de variable:** cuantitativa continua.

### ABC/dosis:

**Definición conceptual:** Es el área total debajo de la curva, que describe la concentración del fármaco en la circulación general en función del tiempo (desde cero hasta infinito), corregida a dosis de ácido micofenólico.

**Unidad de medición:** ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )/ $\text{mg}\cdot\text{m}^2\text{SC}$

**Tipo de variable:** cuantitativa continua.

### C<sub>max</sub>:

**Definición conceptual:** Es la concentración máxima del fármaco.

**Unidad de medición:**  $\mu\text{g}/\text{ml}$

**Tipo de variable:** cuantitativa continua.

### C<sub>max</sub>/dosis:

**Definición conceptual:** Es la concentración máxima del fármaco corregida a la dosis de ácido micofenólico

**Unidad de medición:**  $\mu\text{g}/\text{mg}/\text{m}^2\text{SC}$

**Tipo de variable:** cuantitativa continua.

### Vida media:

**Definición conceptual:** Es el tiempo que necesita la concentración plasmática o la cantidad del medicamento en el cuerpo para disminuir a la mitad.

**Unidad de medición:** t (horas)

**Tipo de variable:** cuantitativa continua.

### Depuración (Cl).-

**Definición conceptual:** Se expresa en volumen por unidad de tiempo, se basa en la concentración del medicamento libre.

Unidad de medición:  $\text{ml}/\text{hr}$ .

**Tipo de variable:** cuantitativa continua.

### Leucocitos.-

**Definición conceptual:** son un conjunto de células sanguíneas, son derivados de las células pluripotenciales en la médula ósea

**Tipo de variable:** cuantitativa discreta

**Hemoglobina.-**

**Definición conceptual:** Es una proteína, que consta de 4 subunidades.

**Tipo de variable:** cuantitativa continúa.

**Edad:**

**Definición conceptual:** tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la consulta

**Unidad de medición:** años.

**Tipo de variable:** cuantitativa discreta.

**VARIABLES CUALITATIVAS:****Rechazo.-**

**Definición conceptual:** Asociación del deterioro de la función renal y lesiones histológicas renales compatibles con el rechazo

**Unidad de medición:** si /No.

**Tipo de variable:** cualitativa nominal dicotómica.

**Escala de síntomas gastrointestinales (GSRs).-**

**Definición conceptual:** cuestionario de síntomas gastrointestinales, ya validado para pacientes post-trasplante renal

**Unidad de medición:** intensidad del síntoma de leve a grave, expresado en un score de 1 a 7

**Tipo de variable:** cualitativa ordinal

**TAMAÑO MUESTRAL:** 25 pacientes con trasplante renal. Se trata de una muestra por conveniencia.



## **RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **Perfil farmacocinético:**

Los pacientes fueron citados a la hora en que toma su dosis de la mañana, en ayunas y habiendo tomado la dosis de la noche de manera exacta. Se pesó, midió e interrogó sobre la formulación de micofenolato y otros medicamentos que recibían (dosis, hora de administración, fecha de inicio y niveles de ser pertinente), así como una evaluación de los posibles eventos adversos relacionados con el medicamento mediante cuestionario de síntomas gastrointestinales.

Se colocó un jelco en vena periférica y se tomaron 9 muestras de 1 ml cada en los siguientes tiempos: 0(pre-dosis), 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 horas. Las muestras de la farmacocinética fueron almacenadas hasta su análisis a  $-20^{\circ}\text{C}$ , debiéndose analizar en un periodo menor a 2 meses de obtenidas. Del expediente clínico se tomará la información acerca de la función renal (creatinina sérica), número de rechazos en los primeros 12 meses post-trasplante, número y tipo de eventos adversos en los primeros 12 meses post-trasplante.

### *Análisis Farmacocinético:*

Se calculó el ABC de la concentración plasmática contra tiempo usando el método de los trapezoides, Cmin, Cmax y Tmax, se tomaron directamente de los puntos experimentales y la vida media se calculó estudiando la fase de caída usando el programa WinNonLin versión 6.0. Se hizo una corrección de los valores de ABC, Cmax según la dosis recibida en  $\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{día}$ .

## **CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES**

Para evaluar la frecuencia y severidad de los desórdenes gastrointestinales se aplica la GSRS (Escala de evaluación de síntomas gastrointestinales), anexo 1. Se realiza el día de la toma de la farmacocinética.

## **ANALISIS Y METODOS ESTADISTICOS DE LOS DATOS:**

Se calculó el ABC de la concentración plasmática vs. tiempo usando el método de los trapezoides, Cmin, Cmax y Tmax, vida media, depuración y se tomaron directamente de los puntos experimentales y la vida media se calculará estudiando la fase de caída usando el programa WinNonLin versión 6.0. Se hará una corrección de los valores de ABC, Cmax según la dosis recibida en  $\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}/\text{día}$ .

Los resultados obtenidos se analizaron usando prueba t- Student para las variables con distribución normal y U de Mann-Whitney para aquellas variables con distribución libre, dicho análisis se realizó con el programa estadístico Graph Pad versión 6.0 para MacOs X.

## RESULTADOS

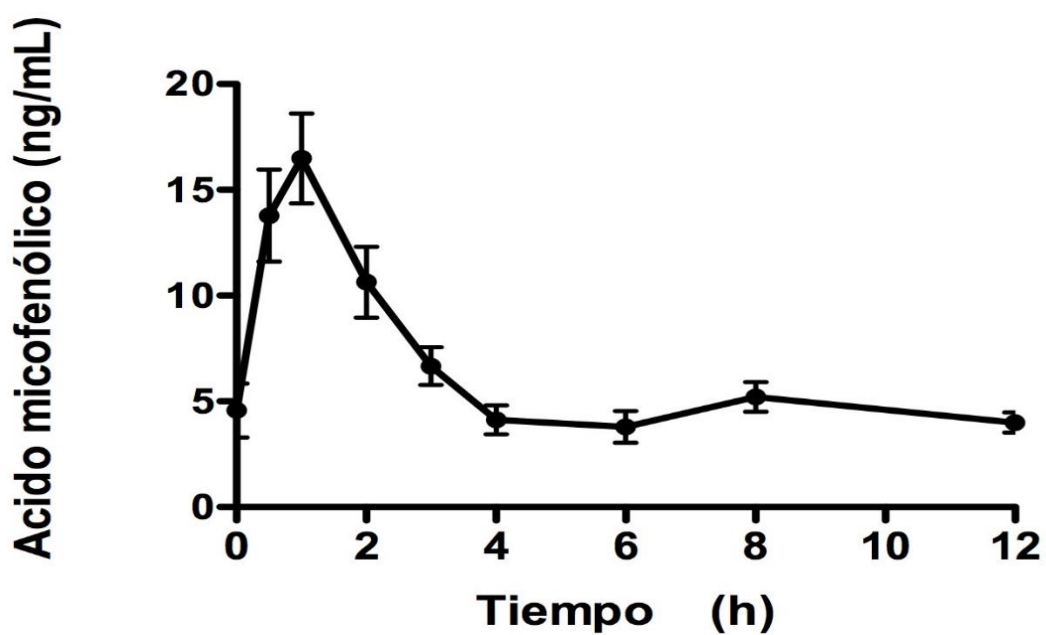
Se incluyeron 25 pacientes con trasplante renal. Las características demográficas se describen en la Tabla 1.

<b>Tabla 1. Características Demográficas de 25 niños incluidos en el estudio. Valores como n y porcentaje o mediana (percentil 25, 75).</b>	
<b>Características</b>	
<b>Genero</b>	
Masculino	17 (68%)
Femenino	8 (32%)
<b>Edad</b>	17 (15.5, 18)
<b>Fuente del injerto</b>	
Donador vivo relacionado	12 (48%)
Donador fallecido	13 (52%)
<b>Causa de uremia</b>	
Desconocida	13 (52%)
Glomerular	5 (20%)
Estructural	7 (28%)
<b>Dosis de ácido micofenólico</b>	666 (553,766)

En cuanto al estudio farmacocinético se trazaron las curvas de concentración plasmática vs. tiempo (Figura 1). La mayoría de los pacientes hizo un segundo pico entre las 4 y las 12h. 3 de 25 pacientes mostraron 3 picos en la farmacocinética.

Figura 1. Curva de concentración plasmática vs. tiempo. Los puntos representan el promedio  $\pm$  error estándar.

**Figura 1: Curva de concentración ABC0-12 contra tiempo**



Los parámetros farmacocinéticos estudiados se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de ácido micofenólico en 25 niños con trasplante renal.**

**Valores como mediana (percentil 25,75)**

<b>Parámetro</b>	
ABC <sub>0-12h</sub> (µg*h/ml)	52.72 ( 28.33,101.5)
ABC <sub>0-12h</sub> /Dosis (µg*h/ml)/mg* m <sup>2</sup> SC	0.092 (0.040, 0.14)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	21.63 (15.27, 26.78)
C <sub>max</sub> /Dosis µg/mg/m <sup>2</sup> SC	0.034 (0.024 , 0.042)
t <sub>½</sub> (hr)	9.55 (5.61, 29.95)
Cl (ml/hr)	4394 (1929, 8137)

ABC: área bajo la curva de la concentración plasmática vs tiempo, C<sub>max</sub>: concentración máxima alcanzada, T<sub>max</sub>: hora de concentración máxima, ABC/dosis: área bajo la curva de la concentración plasmática vs tiempo ajustada a dosis C<sub>max</sub>/Dosis: concentración máxima ajustada a dosis, CL: depuración del medicamento

En relación al área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo ( $ABC_{0-12h}$ ) post-trasplante, observamos que 8 (32%) de los pacientes presentaron un valor dentro del rango terapéutico establecido, se muestra resultados en la Tabla 3.

**Tabla 3. Distribución del  $ABC_{0-12h}$  del ácido micofenólico en 25 niños con trasplante renal**

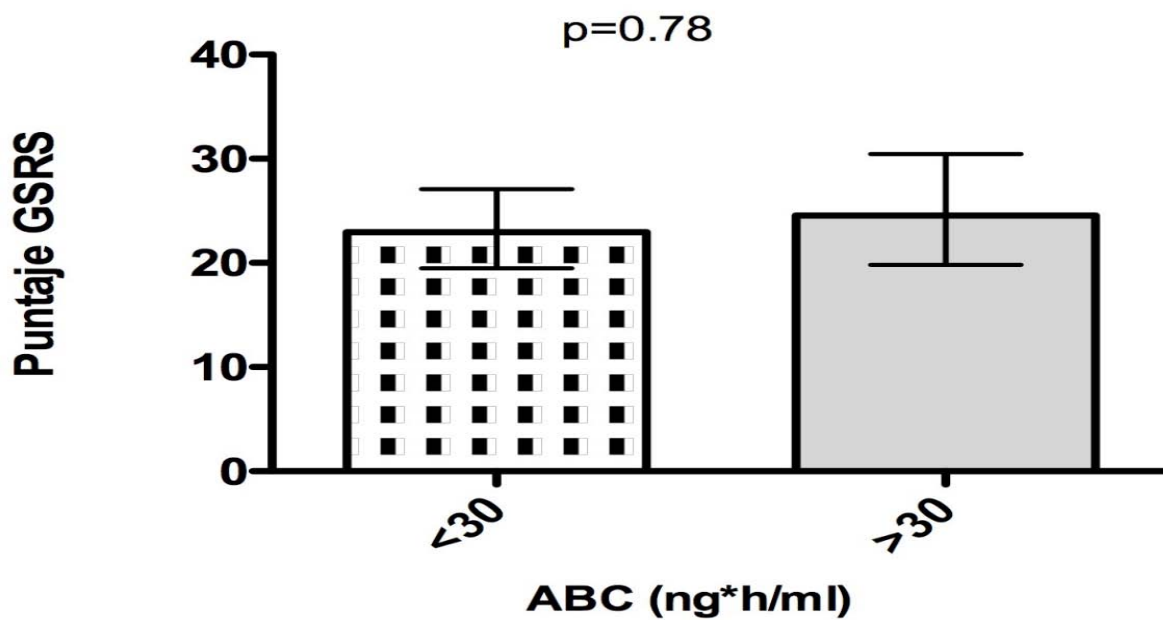
<b>ABC 0-12h</b>	<b>n (%)</b>
<30 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	6 (24%)
30-60 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	8 (32%)
>60 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	11 (44%)

ABC 0-12hr: Área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo

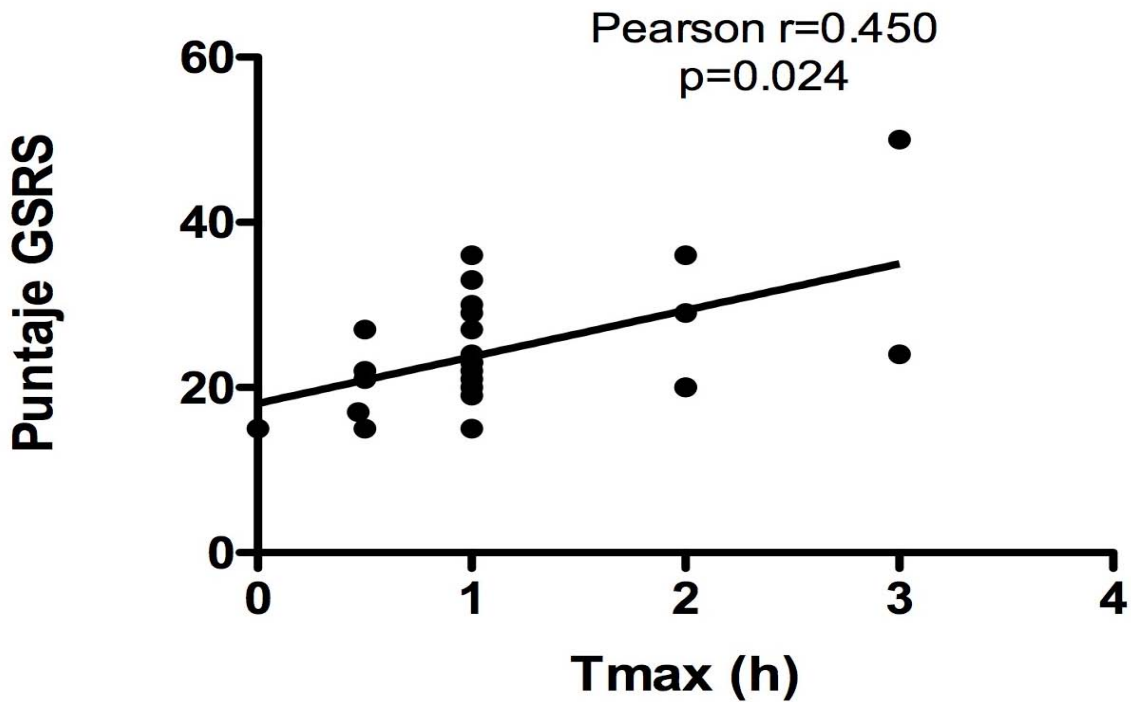
El resultado del cuestionario para valoración de síntomas gastrointestinales (GSRs), se detalla en la tabla 4. El síntoma más frecuente fue la presencia de borborigmos y en un 12% deposiciones blandas y diarrea y 4 pacientes respondieron no tener síntomas.

<b>Tabla 4. Frecuencia de síntomas Gastrointestinales (GSRs)</b>	
<b>Síntoma</b>	<b>n (%)</b>
Dolor o malestar en la parte alta del abdomen o en la boca del estomago	20%
<b>Ardor de estomago</b>	32%
Reflujo acido	36%
<b>Sensación de hambre</b>	52%
Nauseas	28%
<b>Ruidos en el estomago</b>	68%
Abdomen hinchado	44%
<b>Eructos</b>	36%
Flatulencias	56%
<b>Constipado</b>	36%
Diarrea	12%
<b>Deposiciones blandas</b>	12%
Deposiciones duras	32%
<b>Necesidad urgente de ir al baño para evacuar</b>	48%
No haber terminado completamente de evacuar	28%
(GSRs): escala de valoración de síntomas Gastrointestinales.	

El puntaje GSRS según el ABC 0-12 y se muestra en la figura 2, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con ABC0-12 menor o mayor de 30µg/h/ml (Mann Whitney  $p= 0.78$ ).



Encontramos una correlación positiva entre el tiempo en alcanzar la concentración máxima (Tmax) y la intensidad de los síntomas gastrointestinales (Figura 3), siendo más alto el puntaje total de GSRS a mayor Tmax (Pearson  $r=0.450$ ,  $p<0.05$ )



La proporción de pacientes que tuvieron rechazo agudo en los primeros 12 meses según la biodisponibilidad de AMF se muestra en la figura 4. De 6 pacientes que tuvieron ABC  $<30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , tan solo uno presentó rechazo (17%), del grupo de 8 pacientes que tuvo el ABC en los límites recomendados de  $30\text{-}60 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  2 presentaron rechazo (25%), mientras que de los 11 sujetos con ABC arriba del valor recomendado 5 presentaron rechazo (45%). Al aplicar la prueba chi cuadrada no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Figura 4.

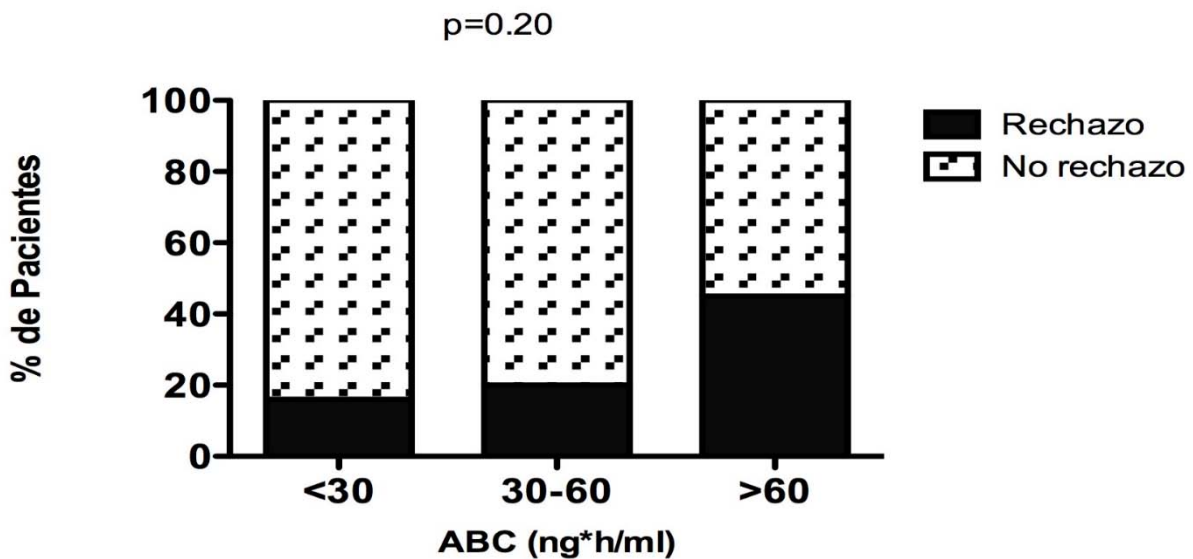




Tabla 5. Hemoglobina, cuenta de leucocitos, creatinina y depuración de creatinina por fórmula de Schwartz al momento del perfil farmacocinético. Valores como mediana (percentil 25 y 75), P obtenida por Kruskal Wallis

Parámetro	ABC <30 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	ABC 30-60 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	ABC > 60 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	Valor de p
Hemoglobina (g/dL)	Mediana:14.2 P25:11.52 P75:15.12	Mediana:13.8 P25:13.47 P75:16.6	Mediana:12.7 P25:11.8 P75:13.2	0.059*
Cuenta de leucocitos ( $10^3 \mu\text{l}$ )	Mediana:8400 P25:6000 P75:9675	Mediana:6500 P25:5175 P75:9450	Mediana:6800 P25:6300 P75:8600	0.721
Creatinina sérica (mg/dL)	Mediana: 1.1 P25:0.77 P75:1.67	Mediana:0.95 P25:0.90 P75:1.15	Mediana:1.0 P25:0.80 P75:1.4	0.684
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> sc)	Mediana: 98.5 P25:57.75 P75:107.75	Mediana: 88.5 P25: 82.75 P 75: 114.0	Mediana:88 P25:81.95 P75:107	0.940

p: valor obtenido por Kruskal Wallis, P25: percentil 25, P75: percentil 75, TFG: tasa de filtrado glomerular.

## DISCUSION:

En el hospital Infantil de México Federico Gómez, no se realiza en forma rutinaria el monitoreo terapéutico del ácido micofenólico en pacientes post-trasplante renal. Estudios previos han sugerido que el ABC es más útil que los niveles en valle.

En nuestro estudio tan solo 8 pacientes tenían el ABC 12h en el valor recomendado (32%), 6 (24%) tenían el ABC por debajo de la cifra recomendada y 11 (44%) por arriba de 60. No contamos aún con el análisis de los polimorfismos genéticos de UGT en estos pacientes, que podrían explicar las diferencias en biodisponibilidad encontradas.

Al analizar el número de episodios de rechazo en los primeros 12 meses según la biodisponibilidad de AMF, hubo una mayor proporción en el grupo que tuvo una mayor biodisponibilidad, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa. El tamaño de la muestra es pequeño para evaluar el peso de la biodisponibilidad el AMF en el desarrollo del rechazo agudo en los primeros 12 meses, además de que se deben considerar que existen otros factores que influyen en este proceso como son la compatibilidad HLA, la fuente de injerto, los inmunosupresores concomitantes, la presencia de infecciones virales, entre otros.

Las principales reacciones adversas asociadas a la administración del ácido micofenólico son síntomas gastrointestinales y hematológicos.

Evaluamos los síntomas gastrointestinales con el cuestionario GSRS validado en población pediátrica de habla hispana. La mayoría de los pacientes tuvo síntomas gastrointestinales, la intensidad de los mismos evaluada con el puntaje total del GSRS. Encontramos que la gravedad de la sintomatología no tuvo relación con el ABC o la Cmax de AMF como esperábamos, pero sí con el tiempo en alcanzar la concentración máxima.

En relación a las manifestaciones hematológicas, existe una relación entre los niveles de hemoglobina y el ABC, observándose una mediana de 12.7 con un ABC  $>60\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  y una prueba de Kruskal wallis con un valor de  $P:0.059$ .

El número de leucocitos con la prueba de Kruskal wallis muestra que no hay relación entre el número de leucocitos y el ABC.

## CONCLUSION:

- Únicamente 32% de los pacientes con trasplante renal tuvieron el ABC de AMF en los valores recomendados.
- La gravedad de los síntomas gastrointestinales tuvo una correlación estadísticamente significativa con el tiempo en alcanzar la concentración máxima, pero no con la Cmax ni el ABC.
- Los pacientes con ABC mayor a las cifras recomendadas tuvieron mayor frecuencia de rechazos (45%) que aquellos en rango terapéutico (25%) o por debajo del mismo (17%), sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.
- Hay relación del nivel de hemoglobina con el ABC, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa, por el tamaño de muestra, por lo cual se debe ampliar.
- El conteo de leucocitos no presento relación con los niveles de ABC.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. El tamaño de la muestra es pequeño.
2. Un solo centro
3. El perfil farmacocinético es de 8 puntos. Probablemente se requiere un muestreo más frecuente entre las 4 y 12 horas post-dosis ya que muchos pacientes presentan dobles o triples picos.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	Junio 2014	Julio 2012 a Mayo 2015			Mayo 2015	Junio 2015
1. Recolección de la información	XXXXXXXXXX					
2. Obtención de datos y realización de procedimientos		XXXX	XXXXXX	XXXX		
3. Realización de tablas y gráficos				XXXXX	XXX	
4. Análisis e interpretación de datos			XXXXXX	XXXXX	XXX	
5. Elaboración del escrito final de trabajo de investigación					XXX	
6. Entrega del trabajo final						XXXXXXXXXX

## BIBLIOGRAFÍA

1. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006;6:1111-31.
2. Shehata M, Bhandari S, Venkat-Raman G, et al. Effect of conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium on maximum tolerated dose and gastrointestinal symptoms following kidney transplantation. *Transpl Int* 2009;22:821-30.
3. Reyes H, Hernandez AM, Valverde S, et al. Efficacy and safety of conversion of mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in Mexican renal transplant children. *Pediatr Transplant* 2010;14:746-752.
4. Pape L, Ahlenstiel T, Kreuzer M, Ehrich JH. Improved gastrointestinal symptom burden after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in kidney transplanted children. *Pediatr Transplant* 2008;12:640-2.
5. Sokoloski JA, Sartorelli AC. Effects of the inhibitors of IMP dehydrogenase, tiazofurin and mycophenolic acid, on glycoprotein metabolism. *Mol Pharmacol* 1985;28:567-73.
6. Srinivas TR, Schold JD, Meier-Kriesche HU. Mycophenolate mofetil: long-term outcomes in solid organ transplantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2006;2:495-518.
7. Staats CE, Duffull SB, Kiberd B, Fraser AD, Tett SE. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid during the first week after renal transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:507-16.
8. Staats CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:13-58.
9. Esquivel A, Gonzalez-Ramirez R, Alberu J, Gracida C, Medeiros M, Castaneda-Hernandez G. Comparison of dissolution properties of 2 enteric-coated formulations containing mycophenolate sodium: Myfortic vs Femulan. *Transplant Proc* 2010;42:353-6.
10. Shaw LM, Korecka M, van Breeman R, Nowak I, Brayman KL. Analysis, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin Biochem* 1998;31:323-8.
11. Barraclough KA, Lee KJ, Staats CE. Pharmacogenetic influences on mycophenolate therapy. *Pharmacogenomics*;11:369-90.
12. Prausa SE, Fukuda T, Maseck D, et al. UGT genotype may contribute to adverse events following medication with mycophenolate mofetil in pediatric kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:495-500.
13. Levesque E, Benoit-Biancamano MO, Delage R, Couture F, Guillemette C. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil and its glucuronide metabolites in healthy volunteers. *Pharmacogenomics* 2008;9:869-79.
14. van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, et al. UGT1A9 -275T>A/- 2152C>T polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:319-27.
15. van Gelder T, Klupp J, Barten MJ, Christians U, Morris RE. Comparison of the effects of tacrolimus and cyclosporine on the pharmacokinetics of mycophenolic acid. *Ther Drug Monit* 2001;23:119-28.
16. Undre NA, van Hooff J, Christiaans M, et al. Pharmacokinetics of FK 506 and mycophenolic acid after the administration of a FK 506-based regimen in combination with mycophenolate mofetil in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:1299-302.
17. van Gelder T, Smak Gregoor PJ, Weimar W. Drug interaction between mycophenolate mofetil and tacrolimus detectable within therapeutic mycophenolic acid monitoring in renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 2000;22:639.
18. Vietri M, Pietrabissa A, Mosca F, Pacifici GM. Mycophenolic acid glucuronidation and its inhibition by non-steroidal anti-inflammatory drugs in human liver and kidney. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:659-64.

19. Vietri M, Pietrabissa A, Mosca F, Pacifici GM. Inhibition of mycophenolic acid glucuronidation by niflumic acid in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:93-7.
20. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf* 2001;24:645-63.
21. Arns W. Noninfectious gastrointestinal (GI) complications of mycophenolic acid therapy: a consequence of local GI toxicity? *Transplant Proc* 2007;39:88-93.
22. Bennett WM. Immunosuppression with mycophenolic acid: one size does not fit all. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2414-6.
23. Barbari A, Stephan A, Masri MA, et al. Mycophenolic acid plasma trough level: correlation with clinical outcome. *Exp Clin Transplant* 2005;3:355-60.
24. Behrend M, Lueck R, Pichlmayr R. Mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide trough levels after renal transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:2936-8.
25. Ferraris JR, Tambutti ML, Prigoshin N, Grosman M, Cardoni RL. Conversion from mycophenolate mofetil to delayed formulation in pediatric renal transplantation: Higher mycophenolic acid predose level but no changes in the immune biomarkers. *Pediatr Transplant* 2009.
26. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Accesado el 31/enero/2011.
27. Kofler S, Deutsch MA, Bigdeli AK, Shvets N, Vogeser M, Mueller TH, Meiser B, Steinbeck G, Reichart B, Kaczmarek I. Proton pump inhibitor comedication reduces mycophenolate acid drug exposure in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Jun; 28(6):605-11.
28. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jun;34(6):429-55.
29. de Winter BC, Mathot RA, Sombogaard F, Vulto AG, van Gelder T. Nonlinear Relationship between Mycophenolate Mofetil Dose and Mycophenolic Acid Exposure: Implications for Therapeutic Drug Monitoring. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov 18
30. Tsuyoshi Fukuda, et al. UGT1A9, UGT2B7, and MRP2 Genotypes Can Predict Mycophenolic Acid Pharmacokinetic Variability in Pediatric Kidney Transplant Recipients *The Drug Monit*. Volumen 34, Number 6, december 2012; 671-679
31. E. Savvidaki, et al. Gastrointestinal Disorders After Renal Transplantation. . *Transplantation Proceedings*, 46, 2014; 3183-3186 .
32. Leah Kleinman, Using GI-specific patient outcome measures in renal transplant patients: Validation of the GSRS and GIQLI. *Quality of Life Research* (2006) 15: 1223–1232

ANEXOS.

**ESCALA DE VALORACIÓN DE SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES**  
(GSRs)

Por favor, lea este párrafo antes de contestar el cuestionario:

Este cuestionario contiene preguntas acerca de cómo se ha encontrado usted DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Marque con una cruz (X) la alternativa más adecuada.

1. ¿Ha tenido DOLOR O MALESTAR EN LA PARTE ALTA DEL ABDOMEN O EN LA BOCA DEL ESTÓMAGO durante la última semana?

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

2. ¿Ha tenido ARDOR DE ESTÓMAGO durante la última semana? (Con ardor de estómago nos referimos a una sensación desagradable de quemazón en el pecho)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

3. ¿Ha tenido REFLUJO ÁCIDO durante la última semana? (Con reflujo ácido nos referimos a la subida de pequeñas cantidades de ácido desde el estómago a la garganta)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes



4. ¿Ha tenido SENSACIÓN DE HAMBRE durante la última semana? (Con sensación de hambre nos referimos a la necesidad de comer entre comidas)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

5. ¿Ha tenido NÁUSEAS durante la última semana? (Con náuseas nos referimos a la sensación previa a las arcadas y a los vómitos)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

6. ¿Le han estado molestando “LOS RUIDOS EN EL ESTÓMAGO”? (Con ruido en el estómago nos referimos a las vibraciones o sonidos en su abdomen) ninguna molestia en absoluto

- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

7. ¿Ha sentido EL ABDOMEN HINCHADO durante la última semana? (Con Abdomen hinchado nos referimos a tener gases)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

8. ¿Ha tenido ERUCTOS durante la última semana? (Con eructos nos referimos a la expulsión de aire por la boca, que se asocia a menudo a una sensación de alivio)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

9. ¿Ha tenido FLATULENCIAS durante la última semana? (Con flatulencias nos referimos a la necesidad de “soltar gases”, que se asocia a menudo con una sensación de alivio)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

10. ¿Ha estado CONSTIPADO durante la última semana? (Con constipado nos referimos a “ir al baño” para evacuar con menor frecuencia de la habitual)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

11. ¿Ha tenido DIARREA durante la última semana? (Con diarrea nos referimos a un aumento excesivo en la frecuencia de las deposiciones o evacuaciones líquidas)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

12. ¿Ha tenido DEPOSICIONES BLANDAS durante la última semana? (Si sus deposiciones han sido unas veces duras y otras blandas, esta pregunta se refiere solamente a las molestias que haya podido sentir a causa de las deposiciones blandas)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

13. ¿Ha tenido DEPOSICIONES DURAS durante la última semana? (Si sus deposiciones han sido unas veces duras y otras blandas, esta pregunta se refiere solamente a las molestias que haya podido sentir a causa de las deposiciones duras)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

14. ¿Ha tenido una NECESIDAD URGENTE DE IR AL BAÑO PARA EVACUAR durante la última semana? (Por necesidad urgente de ir al baño se entiende la necesidad repentina, que suele asociarse a la sensación de “no poder aguantar más”)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes

15. Al ir al baño durante la última semana, ¿ha tenido la sensación de NO HABER TERMINADO COMPLETAMENTE DE EVACUAR? (Nos referimos a la sensación de no haber evacuado completamente a pesar de haberse esforzado)

- Ninguna molestia en absoluto
- Molestias insignificantes
- Molestias ligeras
- Molestias moderadas
- Molestias bastante fuertes
- Molestias fuertes
- Molestias muy fuertes