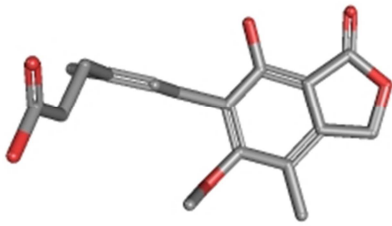


MICOFENOLATO DE MOFETILO

INFORME TÉCNICO



El 12 de junio de 1995 Roche anunció la comercialización de *Cellcept*®, una formulación en cápsulas conteniendo 250mg de *micofenolato de mofetilo* (éster *mofolino-etil del ácido micofenólico*), como tratamiento inmunosupresor tras el trasplante renal. En un principio se asociaba a ciclosporina y *corticosteroides*. El fármaco fue sintetizado por laboratorios Syntex, pertenecientes a *Hoffmann-La Roche*, del grupo *Roche Holdings Inc.*

[ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DEL ÁCIDO MICOFENÓLICO].

Las indicaciones del fármaco se han ampliado a lo largo de los años, sobre la base de su actividad inmunosupresora (véase más

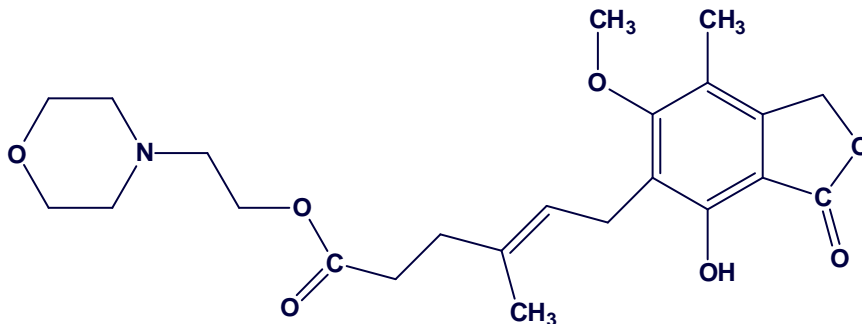
adelante bajo el epígrafe «Indicaciones»).

Hoy día existen las siguientes formulaciones:

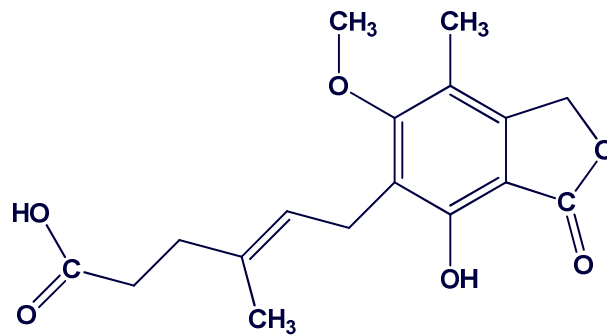
- 1ª.- Cápsulas, comprimidos, vial IV y suspensión oral, conteniendo ***micofenolato de mofetilo*** (*Cellcept*®).
- 2ª.- Comprimidos *gastroresistentes* de ***micofenolato sódico*** (*Myfortic*®).

MECANISMO DE ACCIÓN Y PARÁMETROS CINÉTICOS

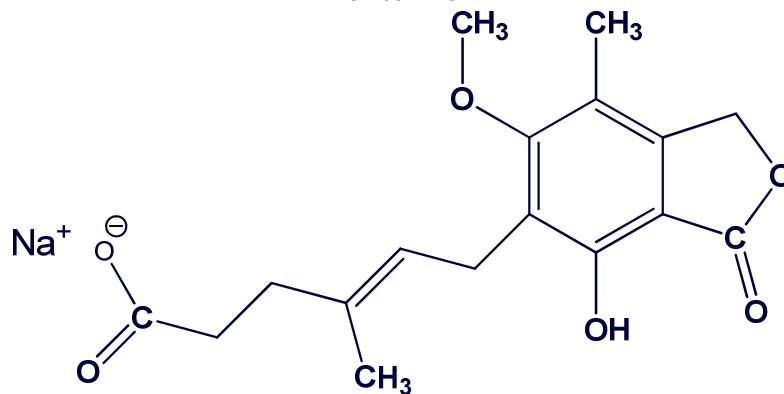
Micofenolato de mofetilo es un pro-fármaco que, una vez sorteado el tránsito gástrico, se hidroliza hasta *ácido micofenólico*, que constituye el verdadero principio activo. Esta hidrólisis se produce sobre todo en el intestino delgado.



Micofenolato de mofetilo (*Cellcept*®)
(E)-2-morfolinoetil-6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-metilex-4-enoato



Ácido micofenólico
 Ácido (E)-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-
 metilex-enóico

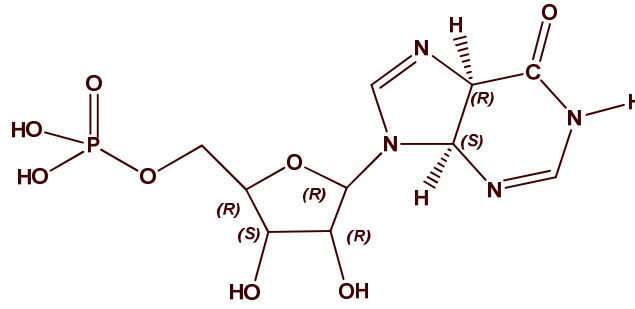


Micofenolato sódico (Myfortic®)

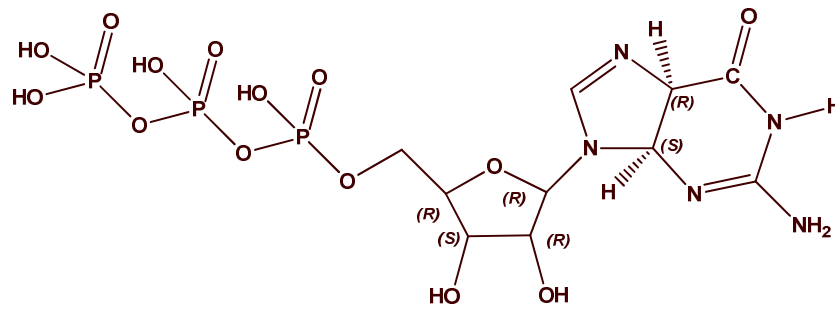
El *ácido micofenólico* se aisló inicialmente de *Penicillium stoloniferum* en el año 1910 por C. Alsberg y O. F. Black, a la sazón en el Departamento de Agricultura¹ de Estados Unidos. El hongo (*Penicillium stoloniferum*) crecía sobre el maíz cuando comenzaba a estropearse. Su nombre (*ácido micofenólico*) hace referencia a su naturaleza ácida, su estructura fenólica, así como su procedencia de un hongo (origen micológico). De hecho fue la primera sustancia antibiótica (inhibidora del crecimiento de otros microorganismos) que se aisló (1910). [Recomendamos la lectura de la siguiente revisión: Bentley R. *Mycophenolic Acid: A one hundred year odyssey from antibiotic to immunosuppressant*. *Chemical Reviews* 2000; **100**: 3801-3825].

Las dosis de las distintas formulaciones (ver antes en este texto) se expresan en *ácido micofenólico*.

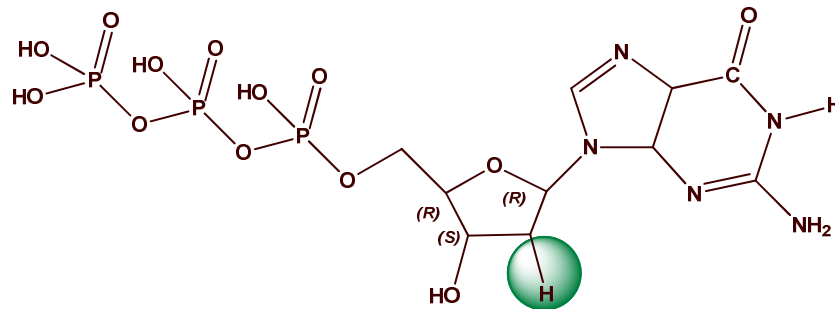
¹ Equivalente a nuestro Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente.



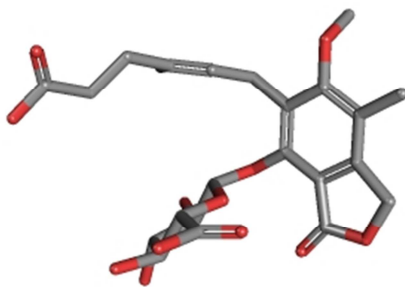
Inosina-monofosfato
 ((2R,4R,5R)-3,4-dihidro-5-(6-oxo-5,6-dihidro-1H-purin-9(4H-il)tetrahidrofuran-2-il)metil-dihidrógeno fosfato



Guanosina trifosfato (GTP)



Desoxiguanosina-trifosfato (dGTP)



El *ácido micofenólico* frena la producción de linfocitos, a través de la inhibición de la enzima *inosina-monofosfato-deshidrogenasa*. La inhibición del enzima es reversible, no-competitiva y de notable selectividad.

La enzima (*inosina-monofosfato-deshidrogenasa*) es fundamental para la síntesis *de novo* del *nucléosido guanosina*. [La proliferación de los linfocitos T y B son muy dependientes de la síntesis de purinas (vg *guanosina*)].

Micofenolato de mofetilo se absorbe muy bien tras su administración oral, con una biodisponibilidad de alrededor del 94% (en términos de *ácido micofenólico*).

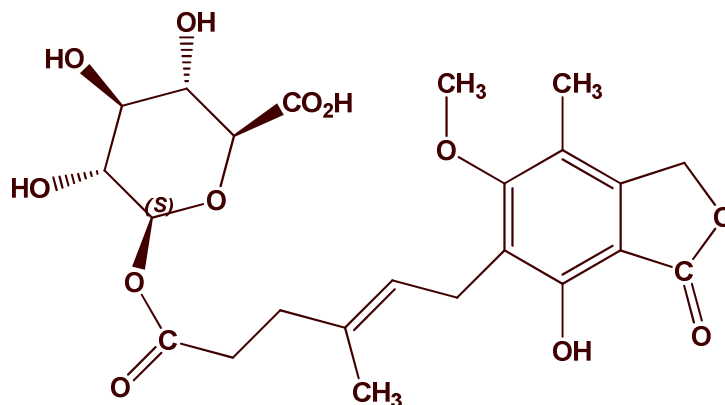
La biodisponibilidad oral de los comprimidos *gastroresistentes* de *micofenolato sódico* (*Myfortic*®) es algo inferior, aproximadamente 72%.

El $T_{MÁX}$ varía según la formulación usada: 1,5 a 2,75 horas (*micofenolato sódico*), y de 30 minutos a 1 hora (con la formulación convencional de *micofenolato de mofetilo*).

El Área Bajo la Curva (AUC, de su acrónimo en inglés, *Area Under Curve*), que es una medida de la cantidad total de fármaco absorbida, no varía en función de que el medicamento (en cualquiera de las dos formulaciones) se tome en ayunas o junto con alimento. Sin embargo, las $C_{MÁX}$ disminuyen si el medicamento se ingiere junto con alimentos (reducciones del 33% y 40%, según sea con *micofenolato sódico* o *micofenolato de mofetilo* respectivamente).

La Vida Plasmática Medica ($T_{1/2}$) no es un parámetro cinético clínicamente importante porque el medicamento se ha de tomar de manera crónica.

El principal metabolito activo del *ácido micofenólico* es el *glucurónido fenólico* (por conjugación con *ácido glucurónico*). Es un metabolito farmacológicamente inactivo, pero que se transforma de nuevo en *ácido micofenólico* tras recirculación entero-hepática. Los fármacos que interfieren con este proceso (vg *colestiramina*) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de *ácido micofenólico*.



Glucurónido de micofenolato
(principal metabolito - inactivo - del ácido micofenólico)

Excreción:

- 1.- *Micofenolato de mofetilo*: ~87% como *glucurónido fenólico de micofenolato* (orina), y ~6% como *ácido micofenólico* (heces)
- 2.- *Micofenolato sódico*: >60% como *glucurónido fenólico de micofenolato* (orina), ~3% (orina) como *ácido micofenólico*.

Diálisis: no elimina ni el *ácido micofenólico* ni el *glucurónido fenólico del ácido micofenólico*.

EL PACIENTE DEBE CONOCER...

Que está tomando un medicamento inmunosupresor y, por lo tanto, existe el riesgo de enfermedades *linfoproliferativas*, particularmente cáncer de piel. Se debe consultar al médico de modo inmediato si se

presentan alguno, o varios, de los siguientes signos o síntomas: fiebre, cansancio, pérdida de peso, inflamación de los ganglios linfáticos, aparición de manchas cutáneas, oscurecimiento de manchas preexistentes con bordes indefinidos, cefalea, dolor miccional, hemorragias, úlceras de garganta.

Micofenolato (micofenolato de mofetilo y micofenolato sódico) es teratógeno. Se debe prevenir el embarazo durante la toma del fármaco. Así mismo, se segrega en la leche materna, por lo que la lactancia está contraindicada de modo absoluto hasta 6 semanas después de interrumpir el tratamiento, siempre bajo la supervisión de un especialista.

INDICACIONES DEL MICOFENOLATO

- Profilaxis del rechazo tras *alotrasplantes*² de órganos.
- Enfermedad intestinal inflamatoria ([enfermedad de Crohn](#)).
- Hepatitis activa refractaria a otros tratamientos.
- *Polimiositis*³
- Eczema moderado a grave.
- Uveítis⁴
- Síndrome nefrótico (sinonimia: *glomerulonefritis*).
- Trombocitopenia inmune.
- [Esclerosis múltiple](#).
- *Miastenia gravis*⁵.
- Fibrosis biliar primaria.
- Pénfigo⁶
- Psoriasis
- Fibrosis retroperitoneal.
- Artritis reumatoide.
- *Sarcoidosis*⁷
- Escleroderma⁸

² *Alotrasplantes*: trasplantes entre personas genéticamente no relacionadas (del griego *álos* traducible por otros).

³ *Polimiositis*: inflamación, aguda o crónica, de músculos (sobre todo hombro y cadera). La piel que rodea a los músculos se torna roja y atrófica, a consecuencia del proceso inflamatorio.

⁴ Uveítis: inflamación del cualquier parte del tracto uveal (iris, cuerpo ciliar o coroides). Es un proceso grave que puede desembocar en ceguera si la inflamación no se corrige de modo adecuado.

⁵ *Miastenia gravis*: fracaso de la transmisión neuromuscular *acetilcolinérgica* en la placa motora. Su trasunto es debilidad de la musculatura esquelética. Algunos síntomas pueden ser patognomónicos, tales como la *ptosis parpebral*. Su mayor prevalencia se presenta en mujeres, adolescentes y adultos de > 40 años de edad.

⁶ Pénfigo: enfermedad autoinmune que cursa con brotes de ampollas.

⁷ *Sarcoidosis*: aumento de tamaño de los nódulos linfáticos (granulomas) en pulmones, hígado y bazo; en menor medida también en glándulas salivares, piel y tejido nervioso. Estos granulomas remedan a nódulos tuberculosos. En alrededor de dos de cada tres casos, el proceso insidioso se resuelve de modo espontáneo.

- Lupus eritematoso sistémico⁹.
- Síndrome de *Churg-Strauss*¹⁰.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Su numerosas e importantes. Deben valorarse de manera individualizada en cada paciente. Este aspecto trasciende esta revisión general. Consultar con el correo electrónico del autor (tricastrizar@teelfonica.net) para información detallada.

EFFECTOS ADVERSOS. CONSIDERACIONES GENERALES

Los estudios clínicos mostraron que los efectos adversos están relacionados con sus acciones *antiproliferativas*. Los más comunes son una pléyade de alteraciones gastrointestinales (diarrea, gastritis, ulceraciones y hemorragias gastrointestinales, y otras), leucopenia e infecciones, más comúnmente por *citomegalovirus*.

Zaragoza, a 17 de agosto de 2015

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza

⁸ Escleroderma: endurecimiento del tejido conectivo que otorga a la piel un aspecto ceroso de color púrpura pálido que cambia en el tiempo a tonos marfil. Puede afectar al corazón, riñón, pulmón o esófago. En su versión sistémica es potencialmente mortal.

⁹ Lupus eritematoso sistémico: enfermedad inflamatoria sistémica del tejido conjuntivo. Un signo patognomónico es una lesión dérmica con descamación (de tipo eritematosa) con aspecto de mariposa que aparece en sobre el rostro. Los riñones son uno de los órganos más afectados por este proceso artrítico.

¹⁰ Síndrome de *Churg-Strauss*: *Granulomatosis* caracterizada por vasculitis.