

## PREGUNTA DE LA SEMANA

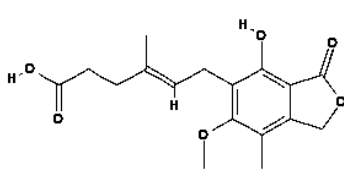
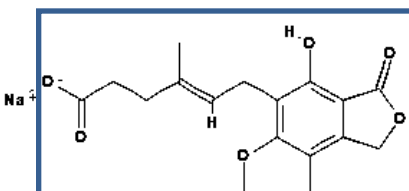
Febrero 2011

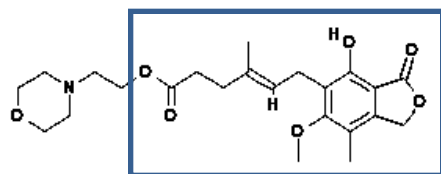
### ¿Cuáles son las diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas entre el micofenolato de mofetilo y el micofenolato sódico?

El micofenolato de mofetilo y el micofenolato sódico son agentes inmunosupresores usados para evitar el rechazo de trasplantes de riñón, corazón e hígado, concomitantes a ciclosporina y corticosteroides. El micofenolato de mofetilo es el éster 2-morfolinoetil del ácido micofenólico, mientras que el micofenolato sódico es una sal del mismo ácido. Ambos compuestos son transformados *in vivo* en una misma forma activa, el ácido micofenólico [1,2]. Las estructuras químicas correspondientes se muestran en la Tabla 1.

El micofenolato de mofetilo tiene una solubilidad mayor a la del ácido micofenólico en los jugos gástricos por las características de la estructura química, lo que repercute en una mejor biodisponibilidad. El ácido micofenólico se produce después de un paso metabólico adicional que debe sufrir el éster de mofetilo [1,2].

**Tabla 1.** Estructuras químicas del ácido micofenólico y sus derivados [1-3]

Estructura	Descripción
 <p><b>Ácido Micofenólico</b></p>	<p>Molécula responsable de la actividad biológica (inmunosupresora). Producto de la degradación del micofenolato de mofetilo. Insoluble en medio ácido, por lo que su biodisponibilidad es muy baja por vía oral.</p>
 <p><b>Micofenolato Sódico</b></p>	<p>Sal de sodio del ácido micofenólico. Su ligera modificación estructural no afecta la actividad biológica y no requiere procesos metabólicos adicionales. Soluble a pH fisiológico. Es liberada por las capsulas de liberación retardada en el intestino delgado donde pasa fácilmente al plasma.</p>



**Micofenolato de Mofetilo**

Éster del ácido micofenólico con una mejor solubilidad en medio ácido. No tiene actividad biológica inmunosupresora. Pasa intacto a la sangre y se metaboliza hepáticamente hasta ácido micofenólico volviéndose activo.

En Colombia, existen varios registros sanitarios para estos productos expedidos por el INVIMA, los cuales se muestran en la tabla 2. La forma farmacéutica del micofenolato sódico corresponde a cápsulas de liberación retardada, con recubrimiento entérico [4]. La FDA aprobó las indicaciones de prevención de rechazo en trasplantes cardiacos, renales y hepáticos para el micofenolato de mofetilo. El micofenolato sódico solamente está aprobado por esta agencia para la prevención de rechazo de trasplantes renales [1].

**Tabla 2.** Productos con micofenolato aprobados en Colombia [4]

Nombre Comercial	Fabricante	Principio Activo
<b>Cellcept</b>	Roche	Micofenolato de Mofetilo
<b>Mykokem</b>	M/S Alkem Laboratories LTD.	Micofenolato de Mofetilo
<b>Mycocell 500</b>	Cipla Limited	Micofenolato de Mofetilo
<b>Micoflavin</b>	Laboratorios Clausen SA	Micofenolato de Mofetilo
<b>Myofortic</b>	Novartis Pharma Stein	Micofenolato sódico

La terapia con micofenolato de mofetilo ha sido asociada con una alta incidencia de efectos adversos gastrointestinales. Una alta proporción de los pacientes que reciben el fármaco requieren reducciones en la dosis, interrupciones en la terapia o discontinuación del inmunosupresor debido a tales efectos. El impacto de este fenómeno es negativo en los desenlaces de los trasplantes, y se manifiesta como una mayor incidencia de rechazos o una menor supervivencia del injerto [2].

Las cápsulas de liberación retardada de micofenolato sódico fueron diseñadas para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal, evitando el contacto del activo con la pared gástrica al liberarlo en el intestino delgado. Este diseño logra además salvar el problema de solubilidad de la molécula en el medio gástrico, alcanzando una biodisponibilidad bastante similar a la del micofenolato de mofetilo. A pesar del nuevo diseño, los estudios comparativos, realizados hasta ahora solamente en trasplantes renales, muestran un perfil de seguridad y eficacia prácticamente igual para las dos preparaciones [1,2,5,6]. El micofenolato sódico ha mostrado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de infecciones graves con respecto al micofenolato de mofetilo. No obstante, los datos disponibles son insuficientes para establecer ventajas o desventajas terapéuticas en términos de este evento adverso [5]

La forma activa del micofenolato sódico y del micofenolato de mofetilo es el ácido micofenólico por lo que no existen diferencias farmacodinámicas entre los dos productos. Las dos preparaciones permiten que el ácido micofenólico llegue en cantidades óptimas a la sangre y logre la misma acción farmacológica (farmacodinámica) con ligeras diferencias farmacocinéticas y biofarmacéuticas [1,2].

Estas diferencias entre las dos preparaciones se resumen en la Tabla 3. Las diferencias en dosificación corresponden a la equivalencia molar en ácido micofenólico, más no a diferencias en la eficacia entre los productos. En los estudios clínicos, dosis unitarias orales de ambas preparaciones (720 mg de micofenolato sódico y 1g de micofenolato de mofetilo) resultaron en exposiciones bioequivalentes al ácido micofenólico. Por tanto, las diferencias descritas en la Tabla 3 muy probablemente no tienen implicaciones clínicas relevantes. Sin embargo, como ya se mencionó, sólo existen estudios clínicos comparativos para la profilaxis de rechazo de transplantes renales [1,2].

**Tabla 3. Diferencias farmacocinéticas y biofarmacéuticas entre el micofenolato sódico y el micofenolato de mofetilo [1,2]**

Parámetro	Micofenolato de mofetilo*	Micofenolato sódico*
<b>Biodisponibilidad absoluta</b>	94%	72%
<b>Posología recomendada</b>	1-3,5 g dos veces al día**	0,72 – 2,5 g dos veces al día**
<b>Tiempo de vida media</b>	17.9 h	8-16 h
<b>Tiempo para la concentración máxima en plasma</b>	0.6h	2h
<b>Unión a proteínas</b>	97 %	97%
<b>Aclaramiento plasmático total</b>	193 mL/min	140 mL/min

\*Los valores corresponden al comportamiento del ácido micofenólico en plasma

\*\*Según la indicación

Aunque los perfiles de eficacia y seguridad entre el micofenolato de mofetilo y el micofenolato sódico no son diferentes entre sí, sucede distinto con sus precios. En Canadá y el Reino Unido, al momento de llegar al mercado (2004 y 2005 respectivamente), el micofenolato sódico era más económico que el éster de mofetilo [5,6]. El precio del micofenolato sódico en Colombia es mayor al del micofenolato de mofetilo probablemente debido a la ausencia de competencia [7].

En conclusión, la sustancia activa en las dos formulaciones es el ácido micofenólico y su principal diferencia consiste en que el diseño farmacéutico se ha modificado para aumentar la biodisponibilidad. Aunque se documentan diferencias entre los precios entre las sales mofetilo y sódica del ácido micofenólico, la evidencia consultada no destaca diferencias clínicamente significativas entre las dos presentaciones.

## Referencias

- [1] Thomson Micromedex®. Mycophenolic Acid. [Base de datos en línea] 2011. [Consultado el 21 de febrero de 2011]
- [2] ASHP Drug Reference. Monograph -Mycophenolate. Medscape Drug Reference [En línea] 2011 [Consultado el 21 de febrero de 2011] Disponible en URL: <http://www.medscape.com/druginfo/monograph?cid=med&drugid=4068&drugname=mycophenolate+mofetil+Oral&monotype=monograph>
- [3] PubChem. "Mycophenolic Acid", "Mycophenolate Sodium", "Mycophenolate Mophetyl". National Center for Biotechnology Information. [En línea]. 2011 [Consultado el 21 de febrero de 2011] Disponible en URL: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [4] Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. "Micofenolato Mofetilo", "Micofenolato de Sodio". Base de datos de consulta de registros sanitarios. [En línea] 2011. [Consultado el 21 de Febrero de 2011] Disponible en URL: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)
- [5] Canadian Coordinating Office for Health Technologies Assessment. Mycophenolate Sodium. Common Drug Review. [En línea] Julio 2005 [Consultado el 21 de Febrero de 2011] Disponible en URL: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Myfortic\\_2005July8.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Myfortic_2005July8.pdf)
- [6] Scottish Medicines Consortium. Mycophenolic acid (as mycophenolate sodium), 180mg and 360mg film-coated gastro-resistant tablets (Myfortic) No. (144/04). [En línea] Diciembre 2004 [Consultado el 21 de Febrero de 2011] Disponible en URL: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/mycophenolate\\_sodium\\_Myfortic\\_144-04\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/mycophenolate_sodium_Myfortic_144-04_.pdf)
- [7] SISMED. Base de datos de consulta de precios de medicamentos en Colombia. [En línea] 2011 [Consultado el 21 de Febrero de 2011] Disponible en URL: [www.minproteccion-social.gov.co/sismed](http://www.minproteccion-social.gov.co/sismed)