

Estudio farmacocinético del ácido micofenólico en el trasplante renal pediátrico

Pharmacokinetic study of mycophenolic acid in pediatric kidney transplantation

Pía Boza Fuentes^{a,c}, Dominique Yáñez Osorio^{a,d}, Natalie Espinoza Giacomozzi^{a,d}, Alonso de la Rivera Morales^{a,c}, Angélica Rojo Lozano^b, Angela Delucchi Bicocchi^b, Carolina Salas Palma^{a,c}

^aUnidad de Laboratorio Clínico Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^bDepartamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^cQuímico Farmacéutico.

^dBioquímico.

Recibido: 22 de marzo de 2021; Aceptado: 20 de septiembre de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Es conocida la farmacocinética compleja del ácido micofenólico, por otro lado la seguridad y eficacia del medicamento está estrechamente relacionada con el ABC. Solo hay estudios en adultos que indican baja correlación entre C0 y ABC.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Información relevante para poder utilizar en la práctica clínica solo un nivel plasmático basal para ajustar dosis de ácido micofenólico, con el objetivo de lograr una efectiva inmunosupresión, según el tiempo post trasplante y la presentación farmacéutica del medicamento utilizado.

Resumen

Entre los fármacos utilizados para lograr una inmunosupresión efectiva en el trasplante renal (TR) se encuentra el ácido micofenólico (MPA), medicamento que se caracteriza por presentar una farmacocinética compleja y una alta variabilidad intra e inter individual. La monitorización del nivel basal (C0) de MPA para ajustes de dosificación se considera controversial, debido principalmente a su baja correlación con el área bajo la curva (ABC). **Objetivo:** Correlacionar el C0 y ABC de MPA en pacientes pediátricos con TR. **Pacientes y Método:** Estudio prospectivo realizado en 54 pacientes con TR en tratamiento con MPA. Se realizaron regresiones lineales y correlaciones entre el ABC y C0. Se realizó un análisis grupal de comparaciones múltiples según el tiempo postrasplante y las dos presentaciones orales de MPA. **Resultados:** El nivel plasmático que mejor se correlaciona con el ABC corresponde al C0 ($r^2 = 0,52$). Existe un importante grupo de pacientes con niveles subterapéuticos (36,6% del total de mediciones). Se determinó también que el C0 debe estar entre 1,42 y 4,55 $\mu\text{g/ml}$ para que el ABC esté en rango terapéutico. Se demostró que la correlación entre C0 y ABC mejora posterior a los tres meses post trasplante y es aún mejor al administrar micofenolato mofetilo. **Conclusión:** Se recomienda el uso de C0 para ajustar la dosis de MPA en pacientes pediátricos con TR, especialmente en aquellos con más de 3 meses postrasplante. Para pacientes con TR temprano o escenarios clínicos complejos, se recomienda monitorizar utilizando ABC.

Palabras clave:
Ácido Micofenólico;
Trasplante Renal;
Farmacocinética;
Área Bajo la Curva

Abstract

Mycophenolic acid (MPA) is among the drugs used to achieve effective immunosuppression in kidney transplantation (KT), which is characterized by complex pharmacokinetics and high intra- and inter-individual variability. Monitoring the trough concentration level (C0) of MPA for dosage adjustments is considered controversial, mainly due to its low correlation with the area under the curve (AUC). **Objective:** To correlate the C0 and AUC of MPA in pediatric patients with KT. **Patients and Method:** Prospective study carried out in 54 KT patients under treatment with MPA. Linear regressions and correlations were performed between ABC and C0. Multiple comparisons group analysis was performed according to post-transplant time and the two oral presentations of MPA. **Results:** The plasma level that best correlates with AUC was C0 ($r^2 = 0.52$). There was a significant group of patients with subtherapeutic levels (36.6% of all measurements). It was also determined that the C0 must be between 1.42 and 4.55 $\mu\text{g/ml}$ for the AUC to be within the therapeutic range. It was shown that the correlation between C0 and AUC improves after three months post-transplantation and is even better when administering mycophenolate mofetil. **Conclusion:** The use of C0 is recommended to adjust the dose of MPA in pediatric patients with KT, especially in those with more than 3 months post-transplantation. For patients with early KT or complex clinical pictures, monitoring using ABC is recommended.

Keywords:

Mycophenolic Acid;
Kidney
Transplantation;
Pharmacokinetics;
Area Under the Curve

Introducción

El éxito del trasplante renal (TR) depende en gran medida de la terapia farmacológica inmunosupresora, la cual busca evitar el rechazo del riñón trasplantado. Entre los fármacos utilizados se encuentra el ácido micofenólico (MPA), un inhibidor de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) que actúa produciendo arresto del ciclo celular¹.

El MPA presenta una farmacocinética compleja con una alta variabilidad intra e inter paciente². Estas características hacen que sea necesario realizar monitorización terapéutica de drogas (TDM por sus siglas en inglés), que consiste en la medición periódica de niveles plasmáticos de MPA y se correlaciona con el estado y objetivos de la terapia inmunosupresora del paciente³, siendo una herramienta de evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento.

En el paciente pediátrico se recomienda realizar TDM para el ajuste de dosis de MPA, por estar clasificados como un grupo de alto riesgo inmunológico⁴. Una de las maneras de realizarlo es a través de la medición del Área Bajo la Curva (ABC), este parámetro farmacocinético refleja numéricamente la exposición total de un paciente a un fármaco, siendo recomendado para la monitorización del MPA⁵. La implementación del ABC_{0-12h} de MPA, como un examen rutinario en la práctica clínica, no es aplicable debido al gran número de muestras sanguíneas necesarias en un período de 12 horas después de la administración del medicamento^{1,6,7}, sumado a la necesidad de una hospitalización transitoria para el paciente. Es por tal motivo que se emplean métodos alternativos para realizar el TDM, como la utilización del nivel basal o valle (C0, concentración plasmática de un medicamento previa a la

administración de la próxima dosis), debido a que en términos generales el C0 posee una buena correlación con el ABC y por consiguiente empíricamente sería un buen reflejo de la exposición al fármaco, sin embargo para MPA se ha descrito una baja correlación entre su C0 y ABC, por lo que se cuestiona la real utilidad clínica de la medición C0 de MPA⁸. Por esta razón es que ha surgido como una alternativa válida la utilización del ABC abreviado. Esta curva abreviada se caracteriza por requerir un menor número de muestras y ha demostrado excelentes correlaciones con el ABC calculado de forma tradicional⁶, por lo que serían parámetros intercambiables, lo que favorece su implementación en la rutina clínica.

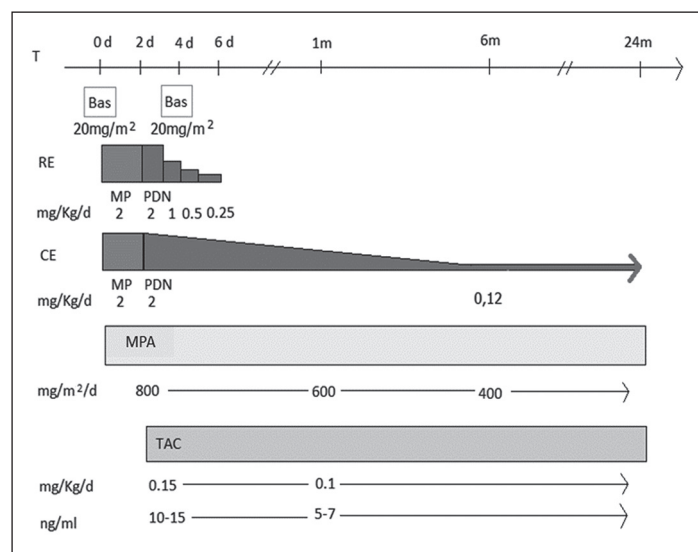
En los pacientes pediátricos con TR atendidos en nuestro centro el MPA es utilizado como parte de un protocolo libre de esteroides. La dosis estándar utilizada en estos pacientes es 800 mg/m² durante el primer mes, 600 mg/m² al segundo mes y 400 mg/m² al tercer mes^{9,10}, considerando la monitorización del C0 como parámetro para el ajuste de dosis y utilizando como rango terapéutico para concentración plasmática de MPA en C0 los valores entre 1,4 y 4 $\mu\text{g/ml}$.

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad del C0 como un parámetro útil para monitorizar la terapia con MPA, implementar un ABC abreviado para MPA, y evaluar la correlación entre el C0 y ABC del medicamento.

Pacientes y Método

Pacientes y Ética

Este estudio fue aprobado por el Comité de ética para investigación en seres humanos de la Univer-



Esquema. Protocolo inmunosupresor para TR. T: tiempo; d: días; m: meses; Bas: Basiliximab; RE: retiro temprano de esteroides; CE: con esteroides; MP: metilprednisolona; PDN: prednisona; MPA: ácido micofenólico; TAC: tacrolimus.

sidad de Chile (mayo 2017) y del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Se reclutaron 54 niños con TR entre los años 2017 y 2019, cuyos tutores voluntariamente firmaron el consentimiento y en niños mayores de 8 años además asentimiento informado. Se incluyeron pacientes con terapia inmunosupresora de MPA y se excluyeron a quienes utilizaban como inmunosupresor ciclosporina o azatioprina debido a sus interacciones farmacocinéticas con MPA. El protocolo de la terapia inmunosupresora para TR en niños^{9,10} utilizada en nuestro centro se describe en el Esquema (ver esquema).

Diseño

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y comparativo. A los pacientes reclutados se les tomaron cuatro muestras de sangre de 2 ml en tubos con EDTA a los tiempos 0 (C0; nivel basal, previo a la próxima dosis de MPA), 1, 2 y 4 horas post administración de la dosis de MPA (C1, C2 y C4). Los pacientes fueron divididos en grupos según el tiempo transcurrido post TR: en menor a tres meses y mayor a tres meses post TR, y según el medicamento de MPA utilizado: micofenolato mofetilo (MMF) y micofenolato de sodio (MS).

Medición de concentraciones plasmáticas

A partir de 200 µl de plasma se cuantificó la concentración plasmática total de MPA en µg/ml por medio de extracción líquido-líquido y utilizando como estándar interno carbamazepina 20 µg/ml (Sigma Aldrich, MO, USA). La separación y el análisis cromatográfico fue mediante una inyección de 20 µl en una

columna Brownlee SPP C18 (2,7µm: 4,6 x 30 mm, Perkin Elmer, USA) con una fase móvil buffer acetato (20 mM pH 4,7) - acetonitrilo (Sigma Aldrich, MO, USA). Se utilizó un equipo de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC Agilent Technologies serie 1260 Infinity, Agilent Technologies, CA, USA) acoplado con detector Diodo Array (DAD) a una longitud de onda de 214 nm.

Para el cálculo del ABC_{0-12h} de MPA se implementó la fórmula de ABC abreviado⁶:

$$ABC_{0-12h} \text{ MPA} = 8,217 + 3,163 \cdot C_0 + 0,994 \cdot C_1 + 1,334 \cdot C_2 + 4,183 \cdot C_4$$

Para el análisis y estadística se consideraron los rangos terapéuticos de MPA de C0 entre: 1,4 - 4,0 µg/ml y de ABC entre: 30 - 60 µg*h/ml

Análisis estadístico

La correlación entre los niveles C0, C1, C2 y C4 versus el ABC se analizó a partir de regresión lineal con la obtención de la ecuación de la recta y el coeficiente de Pearson (r^2). Para el análisis estadístico de una variable entre dos grupos se utilizó la prueba t de Student y para los análisis grupales con más de una variable se seleccionó la prueba de múltiples variables (ANOVA, dos vías). Los resultados estadísticos y gráficas se realizaron en software GraphPad V7.0. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0,05$ e intervalo de confianza (IC) de 95%.

Resultados

Demografía de la cohorte

Se reclutaron 54 niños con TR, con una media de edad de 9 años, diferenciándose como diagnóstico principal patologías de tipo estructural, en todos los pacientes durante el período de estudio los niveles de creatinina plasmática se mantuvieron en el rango normal (tabla 1).

Cinética y correlación entre C0 y ABC de MPA

El total de pacientes estudiados sigue una cinética de MPA de administración oral con un valor promedio C0 de 2,66 µg/ml, logrando el peak de concentración de 8,36 µg/ml a las 2 horas post administración del medicamento (C2) y un ABC promedio de 41,92 µg*h/ml (figura 1A). La correlación entre el ABC y C0 fue de $r^2 = 0,52$ ($r = 0,72$), siendo ésta la mejor correlación entre el ABC y cada uno de los niveles medidos (figura 1B-E).

Con respecto a los rangos terapéuticos para ABC, del total de mediciones un 54,93% (39/71) se encontró fuera del rango terapéutico, clasificándose el 36,6%

como subterapéutico y un 18,31% (13/71) como supratapéutico. Mientras que para el nivel C0, un 57,74% (41/71) se encuentra fuera del rango terapéutico, encontrándose un 43,6 % como subterapéutico (31/71) y un 14,08% (10/71) como supratapéutico. Al considerar sólo a los pacientes que presentan un C0 subterapéutico, es decir menor a 1,4 µg/ml, se obtuvo que el 71% (22/31) de ellos también presentó un ABC subterapéutico y solo un 29% (9/31) un ABC dentro del rango terapéutico para MPA. Del mismo modo, al considerar sólo a los pacientes que presentan un C0 supratapéutico, es decir mayor a 4 µg/ml, se obtuvo que el 54,54% (6/11) también presentaron un ABC supratapéutico y un 45,45% (5/11) presentó un ABC dentro del rango terapéutico.

Tiempo post trasplante y su influencia en la cinética de MPA

Considerando el ajuste de dosis de MPA durante los primeros tres meses post trasplante, se analizaron las correlaciones del C0 con el ABC según el tiempo post trasplante.

Tabla 1. Datos de la cohorte de pacientes en estudio (n = 54)

Parámetro	Valor
Datos demográficos	
Género (Mujer/Hombre) (n)	24/30
Edad promedio (años)	9 [2 - 14]
Peso (kg)	29,30 [10 - 61,4]
Tipo de terapia de reemplazo renal	
Hemodiálisis / Peritoneo	13/41
Diagnóstico (%)	
Estructurales	66,6
Glomerulopatías (General)	9,2
Glomeruloesclerosis Segmentaria	9,2
Hereditarias	5,5
Vasculares	3,7
Otras	5,5
Tratamiento de inducción	
Timoglobulina / Basiliximab (%)	2,2/97,8
Pre trasplante al inicio/ fin del estudio (n)	23/5
Post trasplante al inicio/fin del estudio (n)	31/49
Corticoides % (sí/no)	15,9/84,1
Creatinina (mg/dl)	0,77 ± 0,38

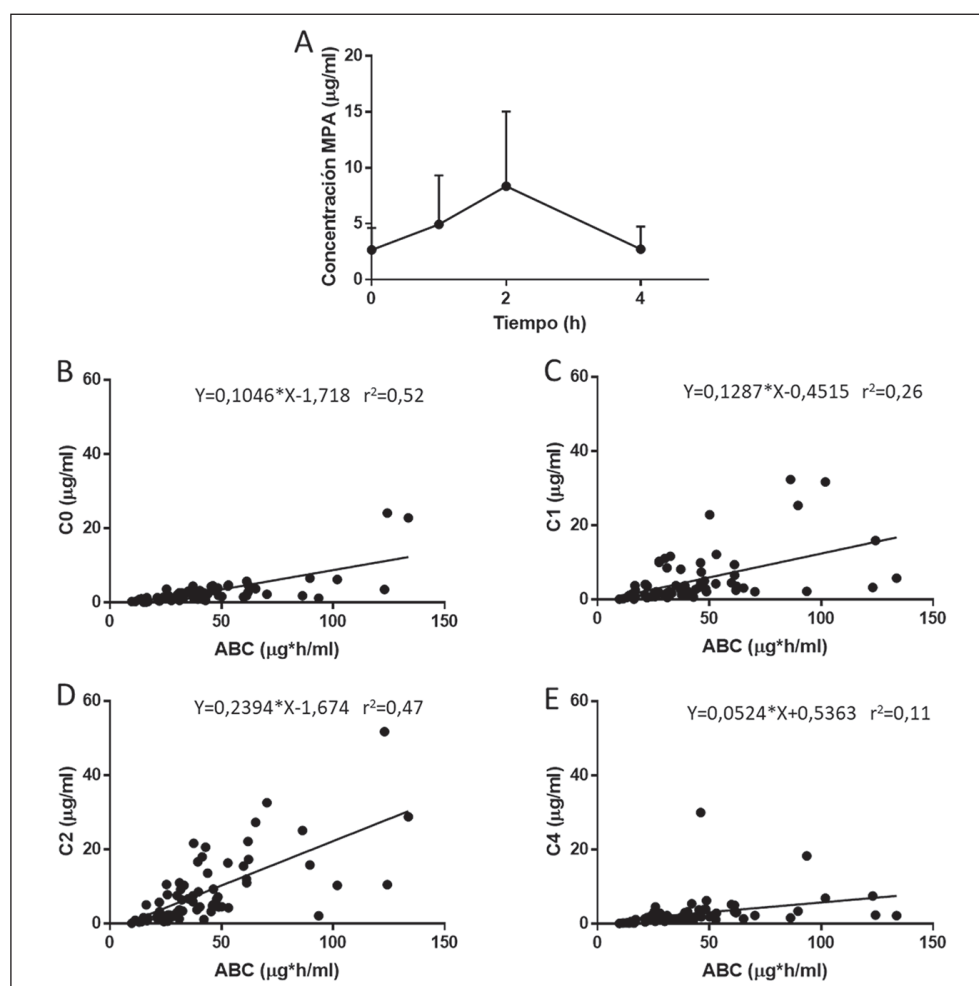


Figura 1. Cinética de MPA y su correlación entre ABC y C0. **A:** Cinética de la concentración plasmática MPA oral en el tiempo (datos promedios ± DS); **B-E:** Regresión lineal y correlación (r^2) entre el ABC y los niveles C0, C1, C2 y C4, n = 71.

Las mediciones de los pacientes con más de 3 meses post trasplante (25/71) presentó una correlación ($r^2 = 0,73$) entre el ABC y C0 de MPA superior a la presentada por el grupo con menos de 3 meses post trasplante ($r^2 = 0,45$) (figura 2A-B). En promedio las mediciones realizadas en el grupo con menos de 3 meses post trasplante presentan una mayor dispersión en los datos y no se observan diferencias estadísticas en el ABC logrado entre ambos grupos (figura 2C).

Diferencias cinéticas entre micofenolato mofetilo y micofenolato de sodio

Existen dos presentaciones de MPA: micofenolato de sodio (MS) y micofenolato mofetilo (MMF), siendo ambos metabolizados en el organismo a MPA.

Los pacientes incluidos en el estudio usan tanto MS como MMF, los cuales se administran indistintamente considerando, entre otros factores, de la tolerancia del paciente. Al analizar los resultados obtenidos de ambas presentaciones se pudo ver que la cinética del MMF presenta un peak más temprano (9,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 hora post dosis) que la del MS (9,08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 2 horas post dosis) (figura 3A), no encontrándose diferencias significativas en las concentraciones logradas para ambos medicamentos a ninguno de los tiempos analizados, y tampoco diferencias en los ABC alcanzados por ambos medicamentos (figura 3B). Sin embargo, la correlación entre el C0 y ABC de MMF fue superior ($r^2 = 0,88$) a la registrada para MS ($r^2 = 0,51$) (figura 3C-D).

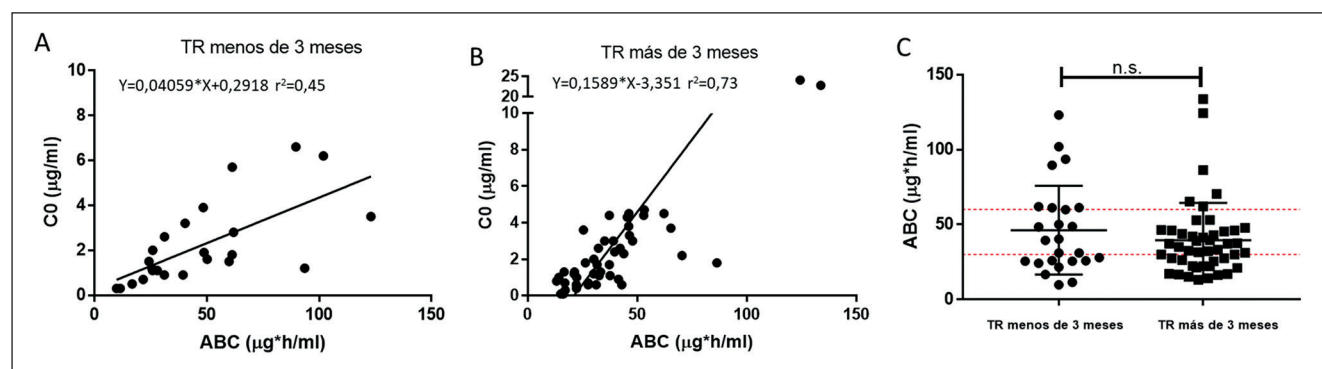


Figura 2. Correlación del C0 y ABC en pacientes con menos o más de 3 meses de postrasplante. **A-B:** Regresión lineal entre ABC y C0 de MPA en pacientes que tienen menos ($n = 25$) o más de 3 meses ($n = 46$) postrasplante; **C:** Comparación del ABC entre pacientes con menos o más de 3 meses postrasplante.

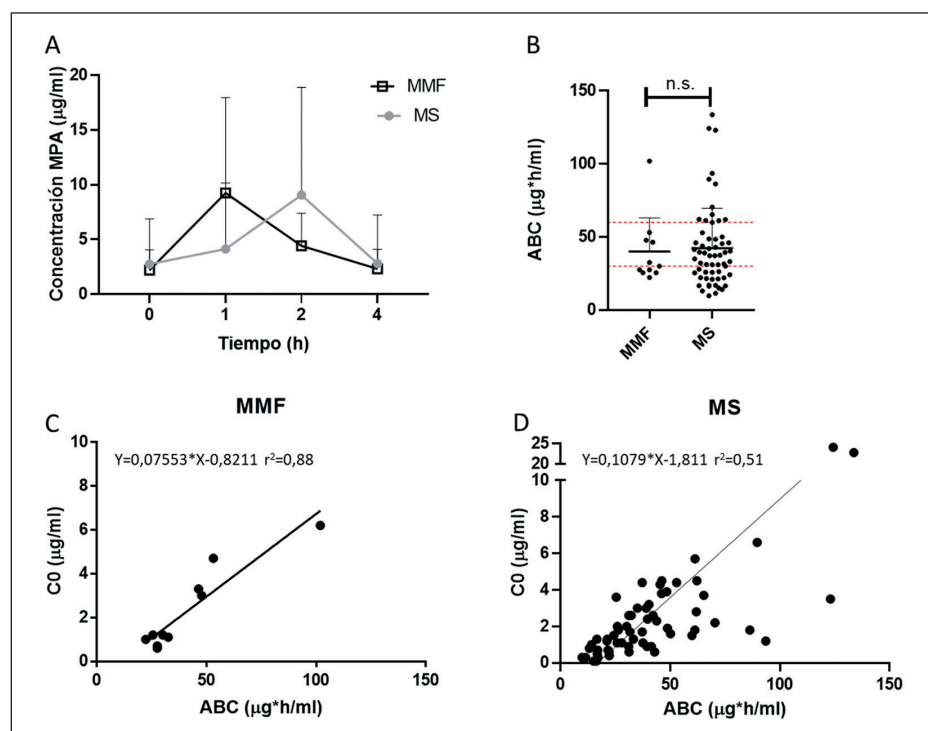


Figura 3. Cinética y correlación entre los fármacos de MPA: micofenolato mofetil (MMF) y micofenolato de sodio (MS). **A:** Cinética de concentración plasmática de MPA en el tiempo con MMF ($n = 11$) y MS ($n = 60$); **B:** Comparación de los valores de ABC de MPA entre MMF y MS; **C-D:** Correlación y regresión lineal entre el ABC y C0 de MMF y MS.

Discusión

En la actualidad, el éxito del TR se logra en parte a la dosificación individualizada de los medicamentos inmunosupresores, la cual debe considerar y evaluar los constantes cambios de niños y adolescentes¹¹. Por consiguiente, el adaptar la terapia farmacológica según el desarrollo del paciente es crucial como prevención del rechazo del injerto a corto y largo plazo. La monitorización del C0 es una práctica clínica extendida en los fármacos que poseen estrecho margen terapéutico y que se relaciona con éxito terapéutico y/o seguridad del fármaco. Sin embargo, la monitorización del ABC en niños es una práctica poco habitual. Se han descrito una serie de curvas abreviadas para adultos¹²⁻¹⁴, sin embargo, la implementación del ABC abreviado con cuatro tomas de muestras, utilizando el algoritmo propuesto por *Filler 2004* para pacientes pediátricos, entrega la posibilidad de poder estudiar la correlación entre el C0 y el ABC de MPA en niños. Se seleccionó esta curva abreviada con los tiempos C0, C1, C2 y C4, por la ventaja de utilizar los mismos tiempos de toma de muestra que el ABC abreviado de tacrolimus (TAC)^{15,16}, por lo que a partir de una única muestra de sangre es posible determinar la concentración plasmática y el ABC de ambos fármacos.

El nivel que mejor se correlacionó con el ABC de MPA fue C0 ($r^2 = 0,52$), siendo idéntico al resultado obtenido por *Filler 2004*, pero en aquel estudio, la mejor correlación con el ABC se logró con los niveles C2 y C4 de MPA. Esta diferencia podría explicarse principalmente a que en el estudio mencionado a todos los pacientes se les administró MMF, lo que difiere a lo utilizado en nuestro análisis, en donde a la mayoría de los pacientes se les administró MS (60/71 de las mediciones totales). En relación al tratamiento inmunosupresor concomitante, el análisis mencionado es aplicable para pacientes con TAC, ya que la administración de este medicamento no genera cambios en la cinética de MPA o sus metabolitos en un estudio en voluntarios sanos¹⁷. Con respecto al uso de corticoides, no hubo diferencias en la cinética del MPA, encontrándose correlaciones entre el C0 y el ABC similares entre los pacientes que tuvieron retirada temprana de esteroides y en quienes el uso de corticoides se prolongó en la terapia inmunosupresora (datos no mostrados).

Para comprobar la utilidad de la ecuación de la regresión lineal obtenida al graficar C0 versus ABC, se interpolaron los valores de C0 necesarios para obtener un ABC dentro del rango terapéutico (entre 30 y 60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), comprobando que el C0 debe estar entre 1,42 y 4,55 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Este hallazgo es coincidente con lo utilizado como referencia para C0 (rango: 1,4 - 4,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y ratifica que la ecuación calculada es válida y útil para la práctica clínica.

Los niveles subterapéuticos de MPA se relacionan con episodios de rechazo agudo del injerto¹⁸. En el grupo estudiado un 36,6% de los niveles estaría clasificado como subterapéutico para ABC y un 43,66% subterapéutico para C0, a pesar de recibir dosis de MPA ajustada de acuerdo a superficie corporal, este hallazgo hace inferir que existirían otros factores asociados a la metabolización del fármaco que pueden influenciar los niveles plasmáticos registrados. En el presente estudio la edad de los pacientes reclutados es ampliamente heterogénea (entre 2 y 14 años). Se ha reportado que el desarrollo enzimático, metabólico, hormonal, entre otros, depende de la etapa del crecimiento en la que se encuentren los niños y puede afectar de distintas formas la farmacocinética de los medicamentos¹⁹. Las drogas metabolizadas en el hígado y su aclaramiento es dependiente de la edad²⁰ y estaría aumentado en niños menores de 10 años²⁰. Con respecto a la tasa de filtración glomerular (TFG), aumenta rápidamente durante las dos primeras semanas de vida y luego aumenta constantemente hasta que se alcanzan los valores adultos entre los 8 y los 12 meses de edad²¹. Como la cohorte de pacientes reclutados tenían una edad mínima de 2 años, sería baja la influencia de los procesos de depuración renal inmadura y sería más importante la influencia de los procesos del metabolismo en los niveles plasmáticos de MPA. En nuestra experiencia, ningún paciente presentó deterioro de la función renal ni leucopenia y los niveles de creatinina permanecieron dentro del rango normal durante todo el periodo del estudio, no encontrándose diferencias estadísticas significativas al comparar los niveles de C0 y ABC logrados entre los niños menores y mayores de 5 años (datos no mostrados). Se ha documentado para el MPA variabilidad interindividual asociada a factores farmacogenéticos que incluyen SNPs en la enzima UGTs, enzima de la familia responsable de las principales vías de metabolización de este medicamento. Se ha propuesto que la combinación de los polimorfismos en las isoformas UGT1A9, UGT2B7 y MRP2 (ABCC2) pueden ser importantes predictores de variabilidad interindividual del MPA en población pediátrica^{22,23}. Resultados en pacientes pediátricos atendidos en nuestro centro, han mostrado que los portadores del alelo variante *UGT1A9-275A* tenían un $\text{ABC}_{0-12\text{h}}/\text{dosis MPA}$ más bajo que los pacientes portadores solo del genotipo del alelo ancestral *UGT1A9-275T* con una diferencia de significación estadística marginal ($p = 0,05$)²⁴. Estos resultados sugieren que los pacientes portadores de aquel polimorfismo, podrían registrar niveles de C0 y ABC de MPA más bajos que los esperados y por consiguiente requerir mayor dosificación a la estandarizada por superficie corporal.

En el post trasplante las dosis de los inmunosupresores disminuyen y los controles se realizan de forma

mensual, de acuerdo a esto, se comprobó que posterior a los 3 meses post trasplante la correlación entre el ABC y el C0 mejora, lo que posiblemente se debe a la dosificación y niveles plasmáticos estables de los inmunosupresores. Considerando nuestros resultados y a la factibilidad de medición C0 en comparación al ABC, para estos pacientes sería conveniente realizar solo la medición del nivel C0. Por el contrario, antes de los tres meses post trasplante el ABC sería más apropiado para monitorizar MPA.

Otro de los factores que podría influenciar los niveles plasmáticos y la correlación entre el C0 y ABC de MPA, corresponde a la administración de los medicamentos MMF o MS. El MMF se caracteriza por presentar una rápida absorción a nivel gástrico, mientras que el MS presenta liberación del MPA en el intestino delgado²⁵⁻²⁷. Se ha reportado diferencias entre MMF y MS, principalmente debido a que la farmacocinética del MPA al administrar MS es extremadamente variable e impredecible en comparación con la administración de MMF en pacientes con TR estable²⁸. Pese a que la correlación entre ABC y C0 es mejor con MMF, no hubo diferencias significativas en los niveles plasmáticos ni ABC de MPA alcanzados al comparar los dos medicamentos. Siendo la principal diferencia el nivel peak que fue logrado más tempranamente para MMF, lo que se explica por la absorción más temprana de este medicamento en el tracto gastrointestinal al compararlo con la absorción retardada del MS recubierto. En nuestra cohorte se determinó que la concentración máxima se alcanzó en el punto C2, esto debido principalmente a que la mayoría de los pacientes se les administra MS por sobre MMF debido a las conocidas reacciones adversas gastrointestinales de MMF.

En conclusión, el uso del monitoreo de drogas para MPA resulta complejo en pacientes pediátricos con TR, por lo que la implementación de un ABC abreviado resultó ser adecuado como respuesta a estos problemas, siendo éste el parámetro idóneo para el monitoreo del fármaco durante los primeros 3 meses post TR. El nivel

basal C0 se caracterizó por tener la mejor correlación con el ABC y resultó más útil y conveniente para realizar ajuste de dosis de la terapia inmunosupresora en pacientes pediátricos con TR mayor a 3 meses.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Sociedad Chilena de Trasplante. Concurso de investigación científica 2017-2019

Agradecimientos

Unidad de Nefrología Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna.

Referencias

1. Barten MJ, Van Gelder T, Gummert JF, et al. Pharmacodynamics of mycophenolate mofetil after heart transplantation: New mechanisms of action and correlations with histologic severity of graft rejection. *Am J Transplant*. 2002;2:719-32.
2. Zeng L, Blair EYL, Nath CE, et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in children and young people undergoing blood or marrow and solid organ transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:567-79.
3. Ehren R, Schijvens AM, Hackl A, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in pediatric patients: novel techniques and current opinion. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2021;17:201-13.
4. Tönshoff B, David-Neto E, Ettenger R, et al. Pediatric aspects of therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in renal transplantation. *Transplantation Reviews*. 2011;25:78-89.
5. Fernandez P, González A, Leza J, et al. Farmacología básica. En Farmacología Básica y Clínica, Madrid: Editorial Médica Panamericana 2008;26-7.
6. Filler G. Abbreviated mycophenolic acid AUC from C0, C1, C2, and C4 is preferable in children after renal transplantation on mycophenolate mofetil and tacrolimus therapy. *Transpl Int*. 2004;17:120-5.
7. Muller H, Solari S, Zuniga C, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Kidney Transplant Patients: A Abbreviated Sampling Strategy. *Transplant Proc*. 2007;39:596-9.
8. Barbari A, Stephan A, Masri MA, et al. Mycophenolic acid plasma trough level: correlation with clinical outcome. *Exp Clin Transplant*. 2005;3:2.

9. Delucchi A, Valenzuela M, Ferrario M, et al. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant on newer immunosuppressive drugs. *Pediatr Transplant*. 2007;11:743-8.
10. Mericq V, Salas P, Pinto V, et al. Steroid withdrawal in pediatric kidney transplant allows better growth, lipids and body composition: A randomized controlled trial. *Horm Res Paediatr*. 2013;79:88-96.
11. Pefaur J, Rosati M, Zehnder C, et al. Capítulo IV Trasplante Renal. En: *Guías Clínicas: Sociedad Chilena de Trasplante* 2008;85-256.
12. Pawinski T, Hale M, Korecka M, et al. Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the curve in adult renal transplant patients treated with concomitant tacrolimus. *Clin Chem*. 2002;48:1497-504.
13. Gaies E, Ben Sassi M, El Jebari H, et al. Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the curve in Tunisian renal transplant patients. *Nephrol Ther*. 2017;13:460-2.
14. Jia Y, Peng B, Li L, et al. Estimation of mycophenolic acid area under the curve with limited-sampling strategy in Chinese renal transplant recipients receiving enteric-coated mycophenolate sodium. *Ther Drug Monit*. 2017;39:29-36.
15. Wong KM, Shek CC, Chau KF, et al. Abbreviated tacrolimus area-under-the-curve monitoring for renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2000;69:1416-23.
16. Yuen-Yi Hon C, Chamberlain CE, Kleiner DE, et al. Evaluation of tacrolimus abbreviated area-under-the-curve monitoring in renal transplant patients who are potentially at risk for adverse events. *Clin Transplant*. 2010;24:557-63.
17. Kim JH, Han N, Kim MG, et al. Increased Exposure of Tacrolimus by Co-administered Mycophenolate Mofetil: Population Pharmacokinetic Analysis in Healthy Volunteers. *Sci Rep*. 2018;8:1687.
18. Sánchez Fructuoso AI, de la Higuera MAM, García-Ledesma P, et al. Graft Outcome and Mycophenolic Acid Trough Level Monitoring in Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41:2102-3.
19. Zhao W, Elie V, Baudouin V, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of mycophenolic acid in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:358-66.
20. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental Pharmacology - Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *N Engl J Med*. 2003;349:1157-67.
21. Lu H, Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19:262-76.
22. Sánchez-Fructuoso AI, Maestro ML, Calvo N, et al. The Prevalence of Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) Gene Promoter Region Single-Nucleotide Polymorphisms T-275A and C-2152T and Its Influence on Mycophenolic Acid Pharmacokinetics in Stable Renal Transplant Patients. *Transplant Proc*. 2009;41:2313-6.
23. Fukuda T, Goebel J, Cox S, et al. UGT1A9, UGT2B7, and MRP2 genotypes can predict mycophenolic acid pharmacokinetic variability in pediatric kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2012;34:671-9.
24. Krall P, Yañez D, Rojo A, et al. CYP3A5 and UGT1A9 Polymorphisms Influence Immunosuppressive Therapy in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Front Pharmacol*. 2021;12.
25. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clinical Pharmacokinetics*. 2007;46:13-58.
26. Tedesco-Silva H, Bastien MC, Choi L, et al. Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. *Transplantation Proceedings*. 2005;37:852-5.
27. De Winter BCM, Van Gelder T, Glander P, et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid: A comparison between enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:827-38.
28. Cattaneo D, Cortinovis M, Baldelli S, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate sodium and comparison with the mofetil formulation in stable kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1147-55.