



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas

Dosificación de Precisión de Ácido Micofenólico a partir de un modelo farmacocinético poblacional en pacientes con nefritis lúpica

Tesis para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Farmacobiológicas

Presenta:

Edgar de Jesús Rodríguez Aquino

Directora de Tesis:

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

Codirectora de Tesis:

Dra. Melissa Romano Aguilar



UASLP-Sistema de Bibliotecas

Repositorio Institucional Tesis digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

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 se obtuvo, mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto o con fines de lucro, reproducción, edición o modificación será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dosificación de precisión de ácido micofenólico a partir de un modelo farmacocinético poblacional en pacientes con nefritis lúpica © 2026 por Rodríguez Aquino Edgar de Jesús se distribuye bajo una licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International

Este proyecto se realizó en el Laboratorio de Farmacometría Aplicada adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas, en el periodo comprendido entre julio 2023 y agosto 2025, bajo la dirección de la Dra. Susanna Edith Medellín Garibay y la Dra. Melissa Romano Aguilar y fue apoyado por recursos propios del Laboratorio de Farmacometría Aplicada.

El programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), registro 003382. Número de CVU otorgado por SECIHTI: 1316792.

Los datos del trabajo titulado Dosificación de precisión de Ácido Micofenólico a partir de un modelo farmacocinético poblacional en pacientes con Nefritis Lúpica se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de SanLuis Potosí.



MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

Nombre del Proyecto en el **REGISTRO DE TESIS DE MAESTRÍA**

Generación: **GENERACIÓN: 2023-2025**

Fecha de inscripción del promotor

Nombre del Alumno: Edgar de Jesús Rodríguez Aquino

Tema de Tesis: "Monitorización de Inmunosupresores"

Línea de Investigación en la que se inserta la Tesis: "Estudios biofarmacéuticos y farmacocinéticos para el uso racional de medicamentos"

COMITÉ TUTELAR

	Nombre	Firma
Director de tesis	Dra. Susanna Edith Medellín Garibay	
Codirector de tesis (Opcional)	Dra. Melissa Romano Aguilar	
Asesor del PCFB	Dra. Silvia Romano Moreno	
Asesor del PCFB	Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia	
Asesor externo		

Trabajo de tesis vinculada con:

Convenio _____ Servicio Proyecto _____ Grupo _____ Artículo _____



24 de octubre de 2024

ASUNTO: Registro de protocolo de investigación.

DR. DAVID ALEJANDRO HERRERA VAN OOSTDAM
INVESTIGADOR PRINCIPAL
EDIFICIO

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado: **Dosificación de Precisión de Ácido Micofenólico a partir de un modelo farmacocinético poblacional en pacientes con Nefritis Lúpica**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

El número de registro es **79-24**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado. En el caso de revisión de expedientes deberá presentar una copia de este oficio en el archivo clínico de acuerdo con el horario y reglamento de dicho servicio.

ATENTAMENTE
EL SUBDIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN MANUEL LÓPEZ QUIJANO

c.c.p. Archivo.

JALS




Valido

Dr. Juan Manuel López Quijano
Subdirector de Educación e
Investigación en Salud



Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas
Registro Número CONBIOÉTICA-24-CEI-003-20190726

11 de diciembre de 2024

DRA. SUSANNA EDITH MEDELLÍN GARIBAY
PROFESORA INVESTIGADORA.
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS.
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ.
PRESENTE.

Con relación a su solicitud de registro del protocolo titulado **"DOSIFICACIÓN DE PRECISIÓN DE ÁCIDO MICOFENÓLICO A PARTIR DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA"**, aprobado por el Comité de Ética y por el Comité de Investigación Científica del Hospital General "Dr. Ignacio Morones Prieto" con registro 79-24, se le comunica que éste fue evaluado en la sesión del 11 de diciembre del año en curso por el Comité Ética en Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas (CEI-FCQ) (registro CONBIOÉTICA-24-CEI-003-20190726) y dictaminado como:

APROBADO

Su protocolo queda registrado con la clave **CEI2024-08-S**

Conforme al Reglamento del CEID-FCQ, todo protocolo registrado y aprobado queda sujeto al seguimiento señalado en el Art. 13, en particular al apartado 13.2.2:

"El profesor o investigador responsable deberá entregar al CEID-FCQ un informe al término del proyecto ante la suspensión prematura del estudio o cuando le sea requerido. Si el proyecto no ha sido terminado en el lapso de un año deberá entregarse un informe anual que señale el grado de avance. Para la entrega de este informe se considerará un año transcurrido desde la fecha de emisión del dictamen de aprobación y un lapso no mayor de 10 días hábiles. El incumplimiento de lo anterior impedirá la revisión de un nuevo protocolo del investigador solicitante. El informe se enviará al CEID-FCQ con una carta de presentación dirigida al Presidente, así como el respectivo informe".

ATENTAMENTE

www.uaslp.mx

Av. Dr. Manuel Nava Núñez
Zona Universitaria • CP 76210
San Luis Potosí, S.L.P.
tel. (444) 826 24 40 al-86
fax (444) 826 24 72

Ccp. Archivo

Dra. Silvia Romano Moreno
Presidenta del CEI-FCQ





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas

Dosificación de Precisión de Ácido Micofenólico a partir de un modelo farmacocinético poblacional en pacientes con nefritis lúpica

Tesis para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Farmacobiológicas

Presenta:

Edgar de Jesús Rodríguez Aquino

SINODALES:

Presidente:

Dra. Silvia Romano Moreno

Secretario:

Dra. Rosa del Carmen Milán

Segovia

Vocal:

Dra. Susanna Edith Medellín

Garibay

SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P.

ABRIL 2026

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

Directora de Tesis

Dra. Susanna Edith Medellín Garibay

Profesor Investigador Tiempo Completo

Facultad de Ciencias Químicas, UASLP

Co-Directora de Tesis

Dra. Melissa Romano Aguilar

Profesor Investigador Hora Clase

Facultad de Ciencias Químicas, UASLP

Asesora Interna PCFB

Dra. Silvia Romano Moreno

Profesor Investigador Tiempo Completo

Facultad de Ciencias Químicas, UASLP

Asesora Interna PCFB

Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia

Profesor Investigador Tiempo Completo

Facultad de Ciencias Químicas, UASLP

Asesor Clínico

Dr. David Alejandro Herrera van Oostdam

Médico Reumatólogo

Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Programa de Maestría

Formato M5

Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a abril/
29 /2026

En la ciudad de San Luis Potosí el día 29 del mes de abril del año 2026 El que suscribe Edgar de Jesús Rodríguez Aquino Alumno del programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: la Dra. Susanna Edith Medellín Garibay y la Dra. Melissa Romano Aguilar y cede los derechos del trabajo titulado Dosificación de Precisión de Ácido Micofenólico a partir de un modelos farmacocinético poblacional en pacientes con nefritis lúpica a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección susanna.medellin@uaslp.mx y ejra250599@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

QFB Edgar de Jesús Rodríguez Aquino



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Programa de Maestría

Formato M28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a abril/ 21 /2026

L.B. Reyna Nayeli Ortiz Quintero
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada Dosificación de precisión de ácido micofenólico a partir de un modelo farmacocinético poblacional en pacientes con nefritis lúpica presentada por el autor Edgar de Jesús Rodríguez Aquino. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría en el Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de 9% excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Claudia Escudero Lourdes

Coordinadora Académica del Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas

Dedicatoria

Agradecimientos

Resumen

El Micofenolato de mofetilo (MMF) profármaco del Ácido Micofenólico (MPA), es un fármaco inmunosupresor utilizado para tratar la nefritis lúpica (NL), una de las complicaciones más importantes en los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, el tratamiento con este fármaco se caracteriza por una alta variabilidad farmacocinética interindividual. Entre los factores que contribuyen a esta variabilidad se encuentran la disfunción renal y la hipoalbuminemia, los cuales se asocian con niveles plasmáticos más bajos de MPA provocando una mala respuesta al tratamiento. Se ha demostrado previamente que la aplicación de regímenes de dosificación diseñados a partir de modelos poblacionales que consideren las características individuales de cada uno de los pacientes disminuye considerablemente la variabilidad farmacocinética del MPA, aumentando la probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico. En este trabajo, se realizó la dosificación de precisión de MMF a partir de estimación bayesiana para evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico. Para lo anterior, se optimizó y validó un método por UPLC-MS/MS para la cuantificación de MPA en plasma y se estableció una estrategia de muestreo limitado considerando la concentración plasmática pre-dosis y 2 horas post-dosis, para estimar el ABC_{0-12h} mediante simulaciones estocásticas. Se realizó un estudio clínico piloto en 30 pacientes con NL para cuantificar las concentraciones plasmáticas de MPA y se observó una amplia variabilidad interindividual en la exposición al MPA, con una proporción importante fuera del rango terapéutico, especialmente en aquellos con enfermedad activa. La individualización de la dosis de MMF, basada en un modelo farmacocinético poblacional de MPA, permitió proponer ajustes de dosificación personalizados. Además, durante el seguimiento clínico de un subgrupo de pacientes, la reducción significativa de la dosis y concentraciones plasmáticas se asoció con un aumento en el aclaramiento de creatinina, lo que respalda la utilidad clínica de la cuantificación de los niveles plasmáticos de MPA.

Palabras clave: Ácido Micofenólico, Nefritis lúpica, Muestreo limitado, Dosificación de precisión, Farmacocinética poblacional

Abstract

Mycophenolate mofetil (MMF), a prodrug of mycophenolic acid (MPA), is an immunosuppressive agent widely used in the treatment of lupus nephritis (LN), one of the most significant complications in patients with systemic lupus erythematosus. However, therapy with this drug is characterized by substantial interindividual pharmacokinetic variability. Among the factors contributing to this variability are renal dysfunction and hypoalbuminemia, both of which are associated with lower plasma concentrations of MPA and, consequently a poorer therapeutic response. It has been previously demonstrated that applying dosing regimens designed from population models that consider the individual characteristics of each patient considerably reduces the pharmacokinetic variability of MPA, ensuring the therapeutic target. In this study, precision dosing of MMF was performed using Bayesian estimation to evaluate the response to pharmacological treatment. A UPLC-MS/MS method for quantifying MPA in plasma was optimized and validated. Additionally, a limited sampling strategy was established, incorporating pre-dose and 2-hour post-dose plasma concentrations to estimate AUC_{0-12h} through stochastic simulations. A pilot clinical study was conducted in 30 patients with LN to quantify plasma concentrations of MPA. A wide interindividual variability in MPA exposure was observed, with a significant proportion outside the therapeutic range, especially in those with active diseases. Individualization of the MMF dose based on population model of MPA, enabled the proposal of personalized dosing adjustments. Furthermore, during the clinical follow-up of a subgroup of patients, a significant reduction in dose and plasma concentrations was associated with an increase in creatinine clearance, supporting the clinical utility of monitoring plasma MPA levels.

Key words: Mycophenolic acid, lupus nephritis, limited sampling, precision dosing, population pharmacokinetics

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes	4
2.1 Lupus Eritematoso Sistémico y Nefritis Lúpica	4
2.2 Tratamiento con MMF	6
2.3 Variabilidad en la respuesta al MPA	11
2.4 Monitoreo terapéutico de MPA	12
2.5 Modelado farmacocinético poblacional	13
2.6 Dosificación de precisión basada en modelos	15
3. Justificación.....	18
4. Hipótesis	19
5. Objetivos	19
5.1 Objetivo general.....	19
5.2 Objetivos específicos	19
6. Material y métodos.....	20
6.1 Validación parcial de la técnica analítica para cuantificación de MPA mediante el sistema UPLC-MS/MS empleando plasma como matriz biológica	20
6.3 Simulaciones estocásticas para establecer estrategias de muestreo limitado.	23
6.4 Estudio en pacientes con NL	24
6.4.1 Diseño del estudio clínico.....	24
6.4.2 Tratamiento con MMF y obtención de muestras sanguíneas.....	25
6.4.3 Individualización de dosis.....	26
6.4.4 Asociación de los parámetros bioquímicos y el tratamiento con MMF.	27
6.5 Análisis estadístico	28
7. Referencias bibliográficas	29

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Estructura química del MMF y MPA	6
Figura 2 Mecanismo de acción del MPA	8
Figura 3 Esquema general de la dosificación de precisión basada en modelos	17

LISTADO DE ABREVIATURAS

- %DE: Porcentaje de desviación
- ABC_{0-12h} : Área bajo la curva de 0 a 12 horas
- CIV: Ciclofosfamida intravenosa
- CLCr: Aclaramiento de creatinina
- IMPDH: inosina-5-monofosfato deshidrogenasa
- IND: Indometacina
- LDD: Limite de detección
- LES: Lupus Eritematoso Sistémico
- LIC: Límite de cuantificación
- MCA: Muestra control alto
- MCB: Muestra control bajo
- MCM: Muestra control medio
- MIPD: Dosificación de precisión basada en modelos
- MMF: Micofenolato de mofetilo
- MPA: Ácido micofenólico
- MPAG: glucurónido fenólico inactivo
- NL: Nefritis Lúpica
- popPK: Modelo farmacocinético poblacional
- TDM: Monitorización terapéutica de fármacos
- UPLC: Cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem

1. Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune; se caracteriza por exacerbaciones y remisiones clínicas comprometiendo diferentes órganos y tejidos (Lech & Anders et al., 2013). El LES desarrolla por una desregulación del sistema inmunitario, con pérdida de la tolerancia inmune y formación de diversos autoanticuerpos que son depositados en diferentes tejidos, los cuales juegan un papel crucial en la actividad de la enfermedad (Alforaih et al., 2022).

La presentación clínica, evolución y pronóstico de la enfermedad son variables; su progresión puede ser lenta y sostenida o rápida con desenlace desfavorable. Las principales manifestaciones clínicas del LES son: afección mucocutánea, artritis, glomerulonefritis, anemia hemolítica, entre otras. (Anders & Rovin et al., 2016). Se estima que aproximadamente el 60% de los pacientes con LES desarrollan la afección renal en el curso de la enfermedad, lo cual representa el padecimiento grave más frecuente (Téllez Arévalo et al., 2023).

La Nefritis Lúpica (NL) tiene una presentación clínica variable, en las fases iniciales persiste la proteinuria leve asintomática, hematuria, leucocituria y elevación de la creatinina sérica; sin embargo, en las fases intensivas puede llegar a una glomerulonefritis progresiva, con insuficiencia renal (Rojas-Rivera et al., 2023).

El LES tiene una etiología multifactorial por lo que el tratamiento está basado en bloquear la respuesta autoinmune que conlleva a la afectación de diferentes órganos y tejidos. En el caso de la NL el tratamiento debe ajustarse a los hallazgos de la biopsia renal, según la clase de NL y la presencia de lesiones de actividad y/o cronicidad (Bajema et al., 2018).

El tratamiento consiste en la aplicación de fármacos inmunosupresores que anteriormente se basaban en la administración de ciclofosfamida y esteroides. Aunque estos tratamientos han demostrado reducir significativamente el riesgo de progresión hacia la insuficiencia renal, su utilidad se asocia con efectos adversos relevantes, entre los que destacan las infecciones, infertilidad y neoplasias. Estas complicaciones limitan

tanto la duración del tratamiento como las dosis administradas, lo que ha impulsado la búsqueda de alternativas terapéuticas más seguras y eficaces (Yang et al., 2015).

El micofenolato de mofetilo (MMF), profármaco del ácido micofenólico (MPA), es un inmunosupresor que inhibe la proliferación de linfocitos T y B, el cual ha demostrado una eficacia similar o incluso superior a la ciclofosfamida, junto con una mejor tolerancia y menos complicaciones a corto y largo plazo (Sinclair et al., 2007).

La respuesta farmacológica del MPA en los pacientes con NL presenta una marcada variabilidad farmacocinética por lo que se ha vuelto importante determinar los factores que influyen en la falta de respuesta que se observa en algunos pacientes bajo la terapia inmunosupresora con este fármaco (Wuttiputhanun et al., 2024). Esta variabilidad puede estar asociada al peso, daño renal, hipoalbuminemia, comedición, así como la presencia de polimorfismos en los genes que codifican para las enzimas metabolizadoras y transportadoras del MPA (Alforaih et al., 2022).

Diversos estudios han señalado que la ausencia de un monitoreo terapéutico continuo del MPA constituye uno de los factores clave asociados a una evolución clínica desfavorable en los casos graves de NL. Para abordar este reto se han desarrollado diferentes modelos farmacocinéticos poblacionales que permiten explicar la variabilidad interindividual del MPA, lo cual es clave para optimizar la precisión terapéutica (Romano-Aguilar et al., 2020; Mizaki et al., 2023).

Uno de los riesgos más significativos que puede presentarse debido a la variabilidad farmacocinética del MPA, es la presencia de concentraciones plasmáticas supraterapéuticas en los pacientes con NL con efectos secundarios importantes como son los trastornos gastrointestinales, como diarrea y vómito, entre otros. (Abdulgalil et al., 2025). Por lo tanto, determinar las concentraciones de MPA a cada uno de los pacientes puede ayudar a reducir el riesgo de reacciones adversas y mejorar la eficacia del tratamiento (Wuttiputhanun et al., 2024).

Por esta razón, la aplicación de esquemas de dosificación a partir de un modelo farmacocinético poblacional, considerando las características individuales de cada paciente reduce la variabilidad farmacocinética, especialmente en contextos como la NL, donde factores como la disfunción renal, la hipoalbuminemia y la comedición de otros inmunosupresores afectan significativamente la absorción, metabolismo y eliminación del MPA (Bergan et al., 2021).

2. Antecedentes

Debido a la carga que representa el LES en términos de discapacidad, complicaciones graves y mortalidad prematura, su atención forma parte de los desafíos identificados por la Organización Mundial de la Salud dentro del marco de enfermedades no transmisibles y enfermedades reumatológicas de impacto global (Tian et al., 2023).

2.1 Lupus Eritematoso Sistémico y Nefritis Lúpica

El LES es una enfermedad crónica autoinmune que afecta principalmente a mujeres en etapa productiva y reproductiva de la vida, en una relación mujer-hombre de 9:1 (Stojan & Petri et al., 2018). La Fundación de Lupus de América, estima que al menos 5 millones de personas a nivel mundial padecen alguna forma del lupus. En México, se estiman que 20 de cada cien mil personas padecen LES (Instituto de Salud para el Bienestar, 2022). Sin embargo, en un estudio reciente se obtuvo una prevalencia del 0.06% y una incidencia de 2 a 8 casos al año por cada cien mil habitantes (Etchegaray-Morales et al., 2024).

Dentro de la patogénesis del LES están implicados factores genéticos, cromosómicos y medioambientales que favorecen la desregulación del sistema inmune innato y adaptativo, con la activación y proliferación de linfocitos T y B, producción de citocinas proinflamatorias y activación del complemento (Lech & Anders et al., 2013). La consecuencia final es la pérdida de la tolerancia inmune, el desarrollo de autoanticuerpos patogénicos y la inflamación sistémica y local. A nivel renal, los complejos inmunes, la activación local del complemento, el reclutamiento de leucocitos y la señalización de citocinas intrarrenales contribuyen a la lesión glomerular y tubulointersticial, lo que culmina con la aparición de proteinuria, hematuria y disminución de la filtración glomerular (Anders & Rovin et al., 2016). La NL puede manifestarse en aproximadamente el 30% de los pacientes al momento del diagnóstico del LES, y su prevalencia puede alcanzar hasta el 60% conforme avanza la enfermedad. Esta complicación, junto con las enfermedades cardiovasculares y las infecciones, constituye una de las principales causas de morbilidad en personas con LES (Alforaih et al., 2022).

El diagnóstico precoz de la NL es un elemento clave en el manejo de la enfermedad; dado que puede tener un comienzo asintomático es recomendable una determinación periódica en sangre y orina para valorar la función renal, detectar la presencia anómala de proteinuria y alteraciones del sedimento urinario como es el caso de la presencia de hematuria en aproximadamente el 80% de los pacientes, además es frecuente la cilindruria y leucocituria (Wuttiputhanun et al., 2024 ; Rojas-Rivera et al., 2023).

El estudio de la biopsia renal en pacientes con sospecha de afectación renal es clave para confirmar el diagnóstico, planificar el tratamiento y establecer un pronóstico. A la fecha, no se cuenta con un biomarcador válido en sangre y orina, por lo que la biopsia renal sigue siendo el estándar de oro en el diagnóstico y evaluación de la NL. Esto permite identificar la clase histológica, establecer el pronóstico y planificar el tratamiento más apropiado (Bajema et al., 2018).

En los pacientes con NL es fundamental la identificación, valoración y seguimiento de las manifestaciones clínicas extrarrenales; para ello se suelen utilizar sistemas estandarizados y validados de actividad del LES como el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).

El índice SLEDAI incluye un conjunto de variables clínicas y de laboratorio que abarcan diferentes dominios, como el sistema nervioso central, renal, articular, hematológico y cutáneo, entre otros. Su importancia radica en que permite monitorizar la respuesta al tratamiento, identificar recaídas y apoyar decisiones terapéuticas, especialmente en el contexto de ensayos clínicos observacionales (Lin et al., 2024).

El tratamiento de la NL comprende el uso de inmunosupresores y consta de 2 fases: inducción y mantenimiento. El objetivo del tratamiento es inducir y mantener remisiones parciales o completas, evitar recaídas y frenar la evolución hacia la insuficiencia renal crónica. La respuesta al tratamiento se evalúa mediante la estabilización de los niveles de creatinina sérica, reducción de la proteinuria y normalización del sedimento urinario (Rojas-Rivera et al., 2023).

La terapia consiste en la mayoría de los casos en fármacos inmunosupresores. Sin embargo, independientemente de la clase histológica, de acuerdo con las guías clínicas internacionales todos los pacientes deben recibir un fármaco antimalárico, siendo la hidroxicloroquina el más usado, además de la administración de corticoides, como puede ser el caso de la prednisona (Bajema et al., 2018).

Anteriormente, la primera opción de tratamiento para la NL consistía en altas dosis de Ciclofosfamida intravenosa (CIV) en combinación con corticosteroides, según el National Institute of Health. Aunque este régimen ha mostrado buenos resultados a largo plazo, su uso se asocia con eventos adversos significativos como fallo ovárico precoz, predisposición a infecciones y tumores (principalmente de vejiga), cistitis hemorrágica, leucemia, depresión medular y necrosis avascular. La alta incidencia y severidad de los efectos adversos relacionados al tratamiento con CIV ha ocasionado la búsqueda de terapias alternativas menos tóxicas (Rojas-Rivera et al., 2023).

2.2 Tratamiento con MMF

El MMF, sintetizado alrededor de 1990, es un profármaco del MPA, un inmunosupresor utilizado inicialmente para evitar el rechazo en trasplantes de riñón, corazón e hígado, y posteriormente empleado para tratar enfermedades reumáticas. El primer ensayo clínico con MMF en LES se realizó alrededor del año 2000 y ahora se considera un tratamiento estándar para la NL (Yang et al., 2015).

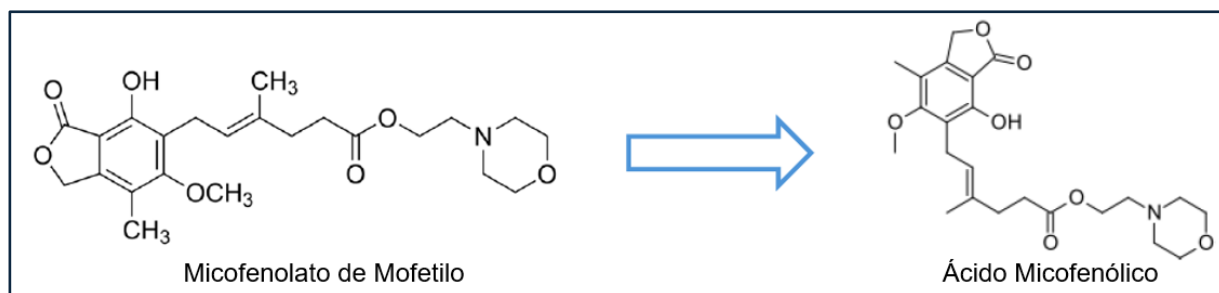


Figura 1 Estructura química del MMF y MPA

El MPA produce una inhibición selectiva, no competitiva y reversible de la inosina-5-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), una enzima importante en la vía de síntesis de nucleótidos. Esta vía comienza con la conversión de 5-ribosa fosfato en 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP). Posteriormente, el PRPP se convierte en monofosfato de inosina (IMP), el cual es deshidrogenado a monofosfato de xantina (XMP) por la IMPDH y posteriormente convertido en monofosfato de guanosina (GMP) por la GMP sintasa. El GMP se convierte en trifosfato de guanosina (GTP) y trifosfato de desoxiguanosina (dGTP), los cuales son necesarios para la síntesis de ADN. La inhibición de la IMPDH por parte del MPA provoca una disminución en la disponibilidad de nucleótidos, lo que impide la replicación del ADN y, en consecuencia, la proliferación celular (Figura 2). Los linfocitos T y B son altamente dependientes de esta vía para la proliferación celular. El MPA inhibe selectivamente la proliferación y función de los linfocitos, incluidas la formación de anticuerpos, la adhesión celular y la migración (Naffouje et al., 2019). Además, se ha demostrado que el MPA inhibe la expresión y función de las moléculas de adhesión celular, dificultando así el reclutamiento de linfocitos y monocitos en los sitios de inflamación. También induce la apoptosis de los linfocitos T activados y suprime la producción de óxido nítrico al reducir la actividad inducible de la óxido nítrico sintasa (Allison & Eugui et al., 2000).

Durante la activación de las células T, la actividad de IMPDH aumenta diez veces; el MPA actúa con mayor potencia sobre la isoforma II, que predomina en los linfocitos, mientras que la isoforma I predomina en las otras células. En las células existe una vía alternativa en la que la guanina se convierte en guanina monofosfato por acción de una fosforribosil transferasa; sin embargo, en los linfocitos la única vía para sintetizar purinas de *novo*, precursoras para la síntesis de ARN y ADN, es la de la IMPDH, por lo tanto, el MPA ejerce una acción citostática selectiva sobre los linfocitos T y B (Alamilla Sánchez et al., 2021).

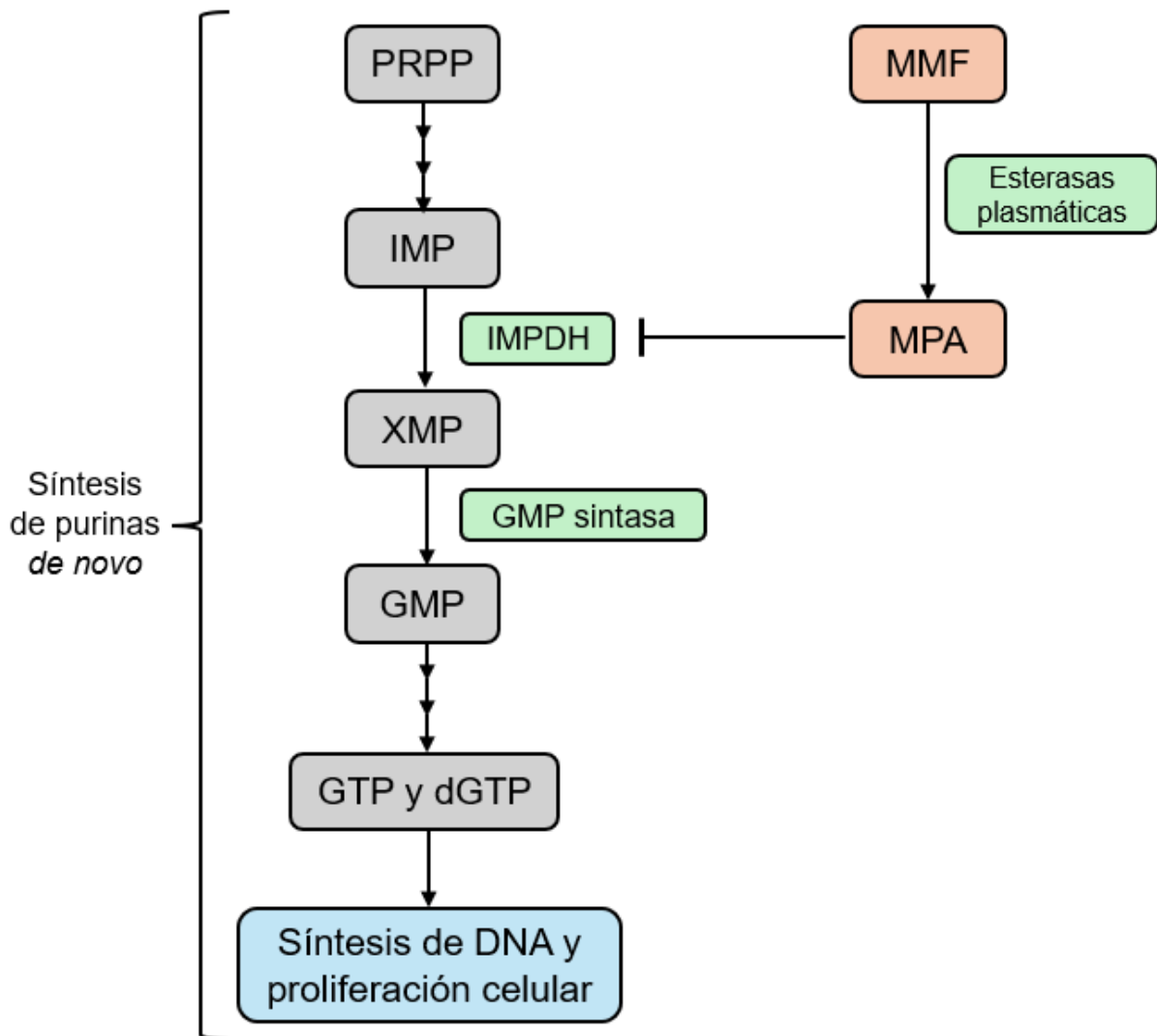


Figura 2 Mecanismo de acción del MPA

PRPP: 5-fosforribosil-1-pirofosfato; IMP: monofosfato de inosina; IMPDH: inosina-5-monofosfato deshidrogenasa; XMP: monofosfato de xantina; GMP sintasa: monofosfato de guanosina sintasa; GMP: monofosfato de guanosina; GTP: trifosfato de guanosina; dGTP: trifosfato de desoxitriguanosina; MMF: Micofenolato de mofetilo; MPA: Ácido micofenólico

Según las guías de la European League Against Rheumatism y la Kidney Disease: Improving Global Outcomes, la dosis recomendada de MMF para la fase de inducción es de 2 a 3 gramos al día, durante un periodo de 6 meses aproximadamente, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. Para la fase de mantenimiento, se sugiere una reducción gradual de una dosis de 1 a 2 gramos diarios, con el objetivo de prevenir recaídas y minimizar la toxicidad a largo plazo (Rojas-Rivera et al., 2023).

Después de la administración por vía oral, el MMF se absorbe de manera rápida y extensa. Una vez en el torrente sanguíneo es hidrolizado a MPA, el metabolito activo, debido a esterasas presentes en la pared intestinal, glóbulos rojos, hígado y tejidos. La concentración máxima de MPA es alcanzada dentro de una hora posterior a la administración. La biodisponibilidad del MMF por vía oral es de 94%. El MPA se une extensamente a proteínas plasmáticas (>90%), el metabolismo de primer paso ocurre en el intestino e hígado donde el MPA es biotransformado a glucurónido fenólico inactivo (MPAG), por medio de una reacción de glucuronidación catalizada por las enzimas UGT. El MPAG se excreta en bilis y es recirculado enterohepáticamente. Aproximadamente el 90% de una dosis única es recuperado en la orina y heces en forma de MPAG. La semivida de eliminación es de 17 horas después de la administración oral, considerando el ciclo enterohepático (Yang et al., 2015).

El MPAG una vez excretado por vía biliar, el MPA puede ser hidrolizado por bacterias intestinales en el colon, lo que permite su conversión nuevamente a MPA y su posterior reabsorción a la circulación sistémica. Este proceso da lugar a un segundo pico de concentración plasmática de MPA, que típicamente se observa entre 6 y 12 horas después de la administración oral (Alamilla Sánchez et al., 2021). Se estima que la circulación enterohepática contribuye aproximadamente en un 37% al ABC_{0-12h} del MPA, con un rango de variabilidad que oscila entre 10% y 61% (Romano-Aguilar et al., 2020).

Las reacciones adversas más frecuentes, asociadas al uso de MMF, se localizan en el tracto digestivo, siendo sobre todo diarrea y vómitos (Rojas-Rivera, 2023). Más del 10% de los pacientes tratados experimentan algún efecto secundario digestivo, incluyendo náuseas/vómitos, heces blandas, diarrea, flatulencia, dolor abdominal, constipación, dispepsia, candidiasis oral y anorexia; se han reportado trastornos genitourinarios como disuria, hematuria y trastornos neurológicos como fatiga, cefalea y alteraciones del sueño, poco frecuentes (Abdulgalil et al., 2025).

Respecto a la eficacia del MMF en el tratamiento de la NL, diversas investigaciones muestran evidencias clínicas que la respaldan. En 2010, Kamanamool y cols., demostraron que el MMF tiene una eficacia comparable con la CIV para inducir la remisión de la enfermedad. Aunque no se observaron diferencias significativas en términos de supervivencia, el MMF presenta una toxicidad considerablemente menor, lo que le confiere un perfil de seguridad favorable (Kamanamool et al., 2010). Además, en un estudio clínico que comparó el uso de MMF frente a azatioprina como terapia de mantenimiento en pacientes con NL, se observó que el MMF fue significativamente superior al mantener la respuesta renal y prevenir recaídas (Xiong & Lahita et al., 2014).

Los parámetros farmacocinéticos reportados para el MPA en pacientes con NL, a partir de la administración oral de 500 mg de MMF son: $C_{m\acute{a}x}$ de 21 $\mu\text{g}/\text{mL}$, alcanzada aproximadamente en 1.6 horas. Se reporta una concentración mínima o pre-dosis de 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y un área bajo la curva de 0 a 12 horas (ABC_{0-12h}) promedio de 58 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ con un aclaramiento promedio de 18 L/h (Lertdumrongluk et al., 2010). Estos parámetros farmacocinéticos observados han demostrado tener diferencias respecto a los reportados para MPA en pacientes con trasplante renal, lo cual justifica la monitorización de este fármaco en los pacientes con NL.

2.3 Variabilidad en la respuesta al MPA

El tratamiento con MPA en pacientes con NL se caracteriza por una significativa variabilidad farmacocinética entre individuos. Entre los factores que contribuyen a esta variabilidad se encuentran la disfunción renal y la hipoalbuminemia, los cuales se asocian con una exposición menor de MPA (Van Gelder et al., 2015). Esto se explica porque el aclaramiento de MPA depende de la fracción no unida a proteínas. La hipoalbuminemia, así como la insuficiencia renal, producen una mayor fracción libre de MPA, y esta fracción libre más alta conduce a un incremento en la depuración del MPA (De Winter & Van Gelder et al., 2008; Lertdumrongluk et al., 2010).

La coadministración de otros fármacos también puede afectar la farmacocinética del MPA. Por ejemplo, los inhibidores de la calcineurina (como la ciclosporina) interfieren con la circulación enterohepática al bloquear el transportador MRP-2, reduciendo los niveles plasmáticos del MPA. En contraste, el tacrolimus tiene un efecto menos marcado sobre esta vía, lo que resulta en una mayor exposición al MPA cuando ambos se administran conjuntamente (Micromedex, 2023).

Además, factores genéticos relacionados con enzimas metabolizadoras (como UGT1A9 y UGT2B7, responsables de la glucoronidación del MPA) pueden modificar a nivel de metabolismo y eliminación del fármaco, contribuyendo aún más a la variabilidad interindividual (Kamanamool et al., 2010).

Finalmente, variables clínicas como la edad, el peso corporal, el estado inflamatorio y la actividad de la enfermedad también pueden influir en la farmacocinética del MPA y, por tanto, en su efectividad y seguridad (Alforaih et al., 2022).

Tang y cols. (2017), reportaron que los pacientes jóvenes y ancianos presentan una exposición comparable al MPA al ser tratados con dosis similares de MMF, si la función renal, albúmina sérica y otros factores están dentro de los rangos normales. Sin embargo, otro estudio reportó el impacto de la edad en los parámetros farmacocinéticos del MPA en receptores de trasplante renal donde reportaron que el ABC_{0-12h} de MPA era significativamente menor en los pacientes con edad avanzada

(Wang et al., 2007). En teoría, la edad podría influir en la disposición al MPA a través de alteraciones en la unión a proteínas, la función renal y la capacidad de glucoronidación hepática. (Tang et al., 2017).

El peso corporal ha sido ampliamente reportado como una covariable importante en modelos farmacocinéticos poblacionales de MPA. En un estudio reciente en pacientes con NL se observó que el peso influye significativamente sobre el volumen de distribución periférico del MPA, siendo este una de las covariables clínicas que mejor explican la variabilidad interindividual del fármaco (Ye et al., 2025).

La inflamación puede afectar varios procesos farmacocinéticos: reduce la expresión o actividad de enzimas metabolizadoras (UGT) y proteínas transportadoras, altera la permeabilidad intestinal, modifica la unión a proteínas plasmáticas, y puede afectar la función renal (Nanga et al., 2022). Se ha documentado en enfermedades autoinmunes que niveles elevados de biomarcadores inflamatorios (Proteína C reactiva, hipoalbuminemia, IL-6) se asocian con un aumento en la variabilidad del aclaramiento del MPA (Stanke-Labesque et al., 2020).

2.4 Monitoreo terapéutico de MPA

La monitorización terapéutica de fármacos (TDM) consiste en la individualización de la posología a partir de concentraciones plasmáticas o séricas de los fármacos. El objetivo de la TDM es encontrar un balance entre la máxima eficacia y la mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o individualización de la dosis orientando por la determinación analítica de las concentraciones del fármaco, así como la integración de parámetros bioquímicos que ayudan a predecir la respuesta al tratamiento farmacológico (Łuszczzy & Pawi et al., 2015).

La monitorización terapéutica del MPA busca optimizar la eficacia inmunosupresora y minimizar su toxicidad, dada su alta variabilidad farmacocinética entre pacientes. Los métodos más utilizados incluyen la medición del ABC_{0-12h} , la concentración pre-dosis y, en menor medida, la $C_{máx}$. El ABC_{0-12h} es considerado el parámetro más confiable, ya que refleja la exposición total al fármaco; sin embargo, su medición requiere

múltiples muestras durante 12 horas, lo cual resulta poco útil en la práctica clínica (Wuttiputhanun et al., 2024). Como alternativa, se han desarrollado métodos de muestreo limitado para estimar el ABC_{0-12h} con menos determinaciones de concentración (Bergan et al., 2021). La concentración pre-dosis también se utiliza por su facilidad de determinación, aunque su correlación con la eficacia y toxicidad es menos consistente (Mizaki et al., 2023).

En una revisión sistemática que evaluó diferentes estudios de monitorización terapéutica de MPA se reportó una relación concentración-efecto con valores de ABC_{0-12h} de MPA de 30-60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, la cual se asoció con una probabilidad más alta de inducir la remisión de la enfermedad y, por tanto, menor riesgo de recurrencia de la enfermedad (Wuttiputhanun et al., 2024). Este intervalo de ABC_{0-12h} de MPA corresponde a una concentración pre-dosis de 1 a 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en un régimen de dosificación por vía oral dos veces al día en pacientes con tratamiento con MMF. En algunos pacientes, estas concentraciones pueden ser alcanzadas con dosis tan bajas como 1 g/día de MMF, pero en otros pacientes son necesarios 3 g/día para alcanzar concentraciones adecuadas (Abdulgalil et al., 2025).

Entre las principales limitaciones de la TDM se encuentran la falta de estandarización en los puntos de muestreo, la variabilidad entre los laboratorios en las técnicas de cuantificación, la interferencia de metabolitos y la influencia de factores clínicos como la función renal o el uso concomitante de otros inmunosupresores. Además, aún no existe un consenso absoluto sobre los rangos terapéuticos óptimos para distintas poblaciones, lo que dificulta la aplicación universal de estos métodos (Wuttiputhanun et al., 2024).

2.5 Modelado farmacocinético poblacional

El modelado farmacocinético poblacional es una herramienta cuantitativa utilizada para describir, analizar y predecir la variabilidad en la concentración de un fármaco entre individuos dentro de una población (Yang et al., 2015). A diferencia de los estudios farmacocinéticos tradicionales, que se enfocan en describir el comportamiento del fármaco en individuos específicos, el enfoque poblacional permite

caracterizar factores fisiológicos, patológicos, genéticos y clínicos que influyen en los parámetros farmacocinéticos. (Bergan et al., 2021).

Se basa en análisis de datos obtenidos de múltiples pacientes, quienes pueden aportar uno o más concentraciones plasmáticas de un fármaco en diferentes tiempos de la administración del fármaco. A partir de estos datos, se construyen modelos matemáticos, generalmente de tipo no lineal mixto, que permiten estimar valores típicos de los parámetros farmacocinéticos en la población, así como la variabilidad interindividual e intraindividual. Además, estos modelos incorporan los efectos de covariables como el peso corporal, la edad, el estado de la función renal o hepática, el uso de otros medicamentos, permitiendo individualizar la terapia farmacológica (Whiting et al., 2015) .

A la fecha, solo existe un modelo farmacocinético poblacional (popPK) en el cual se analizó el comportamiento farmacocinético del MMF en pacientes mexicanos con NL. Sin embargo, los criterios de dosificación para este fármaco en México siguen basándose en los parámetros obtenidos en estudios realizados en otros países y representa un gran desafío para los médicos mexicanos establecer la dosis adecuada para cada paciente sin que se presenten efectos adversos (Romano-Aguilar et al., 2020).

En dicha investigación se establecieron los tiempos de muestreo sanguíneo para la determinación de la cinética del MPA en pacientes con NL, basado en la estrategia de muestreo limitado que señala que los tiempos sanguíneos que permiten establecer resultados más confiables del ABC_{0-12h} de MPA no son superiores a las 6 horas post-dosis (Romano-Aguilar et al., 2020).

Este estudio reporta que el comportamiento farmacocinético de MPA en los pacientes con NL se ajusta de manera adecuada a un modelo bicompartimental abierto con absorción y eliminación de primer orden (Romano-Aguilar et al., 2020), para lo cual se utilizó el software farmacostatístico Nonlinear Mixed Effects Modelling (NONMEM).

El popPK final de MPA en pacientes con NL en población mexicana mostró que el aclaramiento de creatinina (CLCr) y la administración concomitante de prednisona, influyen de manera estadísticamente significativa en el aclaramiento del MPA. Por otro lado, el peso corporal total es una covariable con influencia significativa en el volumen central del MPA (Romano-Aguilar et al., 2020).

Adicionalmente, en dicho estudio se realizó una validación interna del modelo final mediante la técnica de remuestreo o bootstrap la cual demostró la estabilidad del modelo para fines de predicción clínica, lo que permitirá, mediante estimaciones bayesianas el reajuste de dosis con el menor número de concentraciones sanguíneas de MPA para alcanzar el margen terapéutico deseado (Romano-Aguilar et al., 2020).

La mejor manera de validar externamente el popPK es evaluar la capacidad predictiva del modelo propuesto en nuevos individuos de la misma población, en los que se disponga información sobre las concentraciones plasmáticas del MPA. Empleando los parámetros farmacocinéticos poblacionales como información *a priori*, así como las concentraciones plasmáticas de MPA en el análisis bayesiano, es posible estimar los parámetros farmacocinéticos para un determinado paciente y así verificar si cumple con los objetivos farmacoterapéuticos, de no ser así proponer el ajuste de dosis. (Mizaki et al., 2023).

2.6 Dosificación de precisión basada en modelos

Una de las principales aplicaciones del modelado poblacional es el diseño de estrategias personalizadas, especialmente en poblaciones vulnerables o con enfermedades complejas, como es el caso de la NL. Las cuales son útiles para apoyar la toma de decisiones médicas y el diseño de guías terapéuticas (Whiting et al., 2015).

Un ejemplo de lo anterior que permite integrar la TDM con el uso de popPK es la dosificación de precisión basada en modelos (Model-Informed Precision Dosing, MIPD). Esta herramienta cuantitativa tiene como objetivo optimizar la dosis de forma individualizada, mediante la aplicación de modelos matemáticos y estadísticos que incorporan datos demográficos, clínicos y farmacocinéticos de cada paciente (Figura

3). De esta manera, la MIPD busca maximizar la eficacia terapéutica y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de toxicidad, adaptando el tratamiento a las características específicas de cada persona (Darwich et al., 2006).

En conjunto, el popPK representa un componente esencial de la farmacometría moderna, al integrar información cuantitativa con la variabilidad clínica real para optimizar la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos en la práctica clínica (El Hassani & Marsot et al., 2023).

En este contexto, la individualización de la dosis de MMF cobra especial relevancia. La monitorización del ABC_{0-12h} de MPA ha sido propuesta como mejor indicador de exposición que la dosis o la concentración valle, para correlacionar la eficacia terapéutica (Alexander et al., 2014).

Con respecto al modelo farmacocinético basado en pacientes mexicanos con NL descrito previamente, se propusieron pautas de dosificación *a priori* que incluyen covariables como CLCr, peso corporal y el uso de prednisona a partir del popPK descrito previamente (Romano-Aguilar et al., 2020).

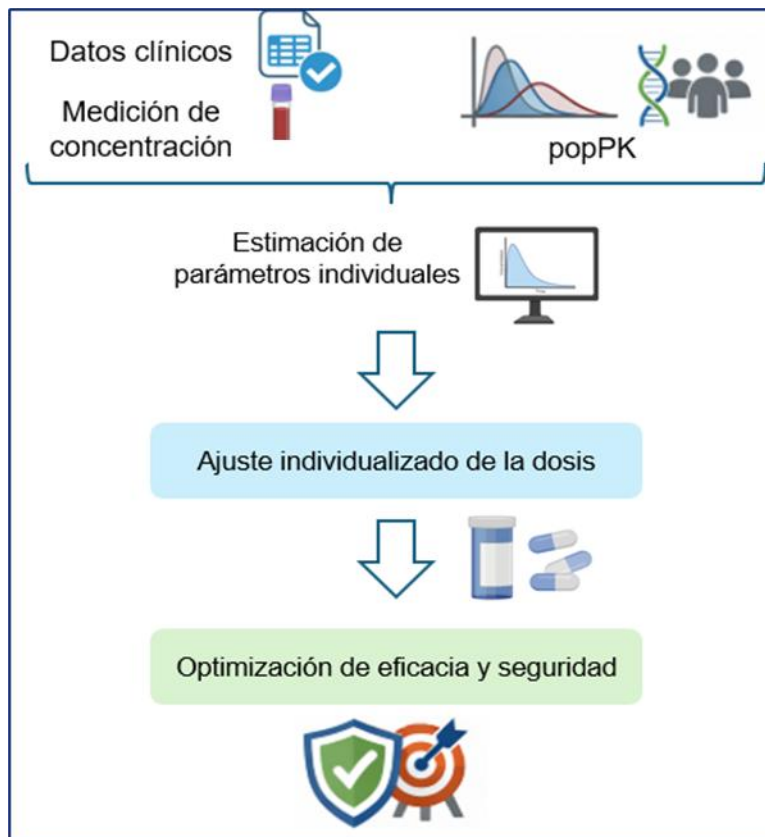


Figura 3 Esquema general de la dosificación de precisión basada en modelos

Con esta investigación previa se respalda el supuesto de que la MIPD es factible y podría mejorar los resultados clínicos en pacientes con NL, ya que permite predecir la exposición real al fármaco en pacientes con características clínicas diversas, reduce la probabilidad de subexposición o toxicidad, hace más eficiente el uso de recursos en TDM mediante estrategias de muestreo limitado y aporta evidencia poblacional local, fundamental en el caso de adaptaciones regionales (Koloskoff et al., 2024).

3. Justificación

El LES es una enfermedad crónica autoinmune cuya prevalencia a nivel mundial y nacional ha ido en aumento. Una de las principales complicaciones que presentan los pacientes con LES es la NL. Esta es una afección renal mediada por el depósito de inmunocomplejos en el parénquima renal con la posterior activación de la inmunidad humoral, celular y complemento generando un estado inflamatorio crónico que culmina con la aparición de proteinuria, hematuria y la disminución de la filtración glomerular. Hasta hace algunas décadas se definió que el tratamiento de primera elección consiste en la administración de MMF, sin embargo, ya se ha demostrado que este fármaco presenta una alta variabilidad farmacocinética y es necesario estimar la dosis requerida para cada paciente a nivel individual para que se cumplan los objetivos terapéuticos. A nivel nacional, solo se ha desarrollado un estudio de la farmacocinética del MPA, en el que se reportó una variabilidad farmacocinética del 70% asociada al aclaramiento y volumen de distribución. Además, se encontró que solamente el 30% de los pacientes se encontraban dentro del rango terapéutico con el esquema de dosis tradicional. Considerando lo anterior, se propone la implementación de la monitorización terapéutica de MPA aplicando el modelo farmacocinético poblacional previamente realizado para estimar, mediante predicciones bayesianas, la dosis óptima para cada paciente, considerando sus características clínicas y las concentraciones plasmáticas de MPA. De esta manera sería factible asegurar que la concentración plasmática de MPA se encuentre dentro del rango terapéutico y se obtenga una mejor respuesta al tratamiento.

4. Hipótesis

La monitorización terapéutica de MPA y la optimización de los regímenes de dosificación de MMF a partir de un popPK en pacientes con NL genera una mejora en la respuesta al tratamiento en comparación con la dosis estándar de MMF.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Realizar la individualización de la dosis de MMF mediante la monitorización terapéutica del MPA y la aplicación de un popPK de MPA en pacientes mexicanos con NL para evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico.

5.2 Objetivos específicos

- Validar parcialmente el método analítico de cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS) para cuantificar MPA en plasma sanguíneo.
- Realizar simulaciones estocásticas mediante el software farmacoestadístico NONMEM para obtener el número de muestras y los tiempos de muestreo óptimos que caractericen el ABC_{0-12h} de MPA.
- Cuantificar los niveles plasmáticos de MPA en pacientes con LES e individualizar los esquemas de dosificación de MMF a partir del popPK de MPA en pacientes con NL.
- Evaluar la eficacia del tratamiento mediante el análisis de la asociación de los parámetros bioquímicos con el ABC_{0-12h} y la concentración plasmática pre-dosis de MPA en pacientes con NL.

6. Material y métodos

6.1 Validación parcial de la técnica analítica para cuantificación de MPA mediante el sistema UPLC-MS/MS empleando plasma como matriz biológica

Para la determinación de las concentraciones plasmáticas de MPA, se optimizó una técnica analítica por UPLC-MS/MS en el Laboratorio de Farmacometría Aplicada de la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), estandarizada previamente por Reséndiz-Galván y cols., 2019.

Las muestras plasmáticas fueron sometidas a un proceso de extracción previo al análisis cromatográfico que consistió en añadir a 150 μ L de plasma 150 μ L de acetonitrilo (grado LC-MS, pureza 99.9%) con una concentración conocida de indometacina (IND) utilizado como estándar interno. Se mezcló en vórtex y posteriormente se centrifugó a una velocidad de 14000 rpm por 20 min a 4°C; este proceso se repitió 3 veces y el sobrenadante resultante fue inyectado al equipo UPLC-MS/MS que consta de un sistema de cromatografía Acquity UPLC Clase H, acoplado a un módulo de espectrometría de masas en tándem XEVO-TQD (Waters Corporation, Milford, MA, US). El estándar de MPA (Cmi, Pureza \geq 98%, grado HPLC de Sigma-Aldrich) y el estándar interno (EI; Indometacina, estándar farmacéutico secundario grado USP de Sigma-Aldrich) fueron separados utilizando una columna Acquity UPLC C18 SB de 2.1 x 30 mm y tamaño de partícula de 1.8 μ m (Waters, Co.) a una temperatura de horno de columna de 40 °C. La fase móvil consistió en ácido fórmico 0.1% en agua desionizada, y acetonitrilo grado masas, en proporción 30:70 v/v durante 0.5 min seguido de un gradiente lineal de 0.5 min para alcanzar una proporción 60:40 v/v durante 1.5 min y posteriormente regresar a las condiciones iniciales mediante un gradiente lineal de 1 min de duración, seguido de 0.5 min de reequilibrio de la columna. La duración total de la corrida fue 4 min a flujo de 0.4 mL/min. Posterior a su separación en la columna cromatográfica, los analitos ingresaron al módulo de masas por ionización en electrospray en modo ion positivo (ESI+). Los parámetros de detección en modo de monitorización en reacción múltiple (MRM) se describen a continuación: voltaje de capilar 3.0 kV, voltaje del cono 28 V, energía de colisión para MPA 35 V,

energía de colisión para el EI 16 V, temperatura de la fuente 150 °C, temperatura de desolvatación 500 °C y flujo del gas de desolvatación 1000 L/h. Las transiciones seleccionadas para la identificación y cuantificación de los compuestos de interés fueron: MPA (m/z) 321.07 →158.85 y 321.07→206.9 para su cuantificación e identificación, respectivamente; y 357.97→138.9 para IND (m/z). Los tiempos de retención fueron 1.66 y 2.04 minutos para MPA e IND, respectivamente.

Para realizar la validación del método analítico se preparó una solución stock de MPA pesando 1.02 mg del estándar el cual se disolvió en 1 mL de metanol, a fin de obtener una concentración de 1 mg/mL. Adicionalmente se prepararon 2 soluciones más de MPA a partir de la solución stock, con concentración de 100 y 10 µg/mL. A partir de estas soluciones se prepararon estándares en un rango de concentraciones de 0.1 hasta 30 µg/mL de MPA para realizar la curva de calibración. De igual manera, la solución stock de IND se preparó mediante la disolución de 1 mg del estándar en 1 mL de metanol. La solución de EI [6 µg/mL] se preparó a partir de la solución stock de IND empleando acetonitrilo como diluyente, el cual se utilizó para el proceso de desproteización de las muestras biológicas.

La validación parcial del método analítico fue desarrollada con base a los lineamientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 evaluando los siguientes parámetros: linealidad, límite de detección (LDD), límite inferior de cuantificación (LIC), repetibilidad, reproducibilidad y exactitud.

La linealidad para MPA, de 0.25 a 30 µg/mL, fue calculada utilizando como respuesta analítica el área de los picos del analito con y sin EI de cada uno de los estándares (preparados por triplicado) de la curva de calibración. Fueron evaluadas tres curvas de calibración, incluyendo los resultados de las concentraciones recuperadas y el porcentaje de desviación con respecto a la concentración nominal.

Los resultados de la concentración recuperadas de la curva de calibración estuvieron dentro del 15% de la concentración nominal en cada nivel de concentración y ≤20%

para el LIC. Se cumplió este criterio en al menos el 75% de las concentraciones de la curva de calibración con un mínimo de 6 puntos.

El LDD fue calculado a partir del valor de la media del área obtenida de 5 réplicas del plasma blanco utilizado, más 3 desviaciones estándar. EL LIC fue evaluado al inyectar 5 réplicas del nivel más bajo de la curva de calibración, el cual debe presentar un valor medio con un % de desviación menor o igual a 20% con respecto al valor nominal y un coeficiente de variación <20%.

Para evaluar repetibilidad se analizaron LIC, muestra control bajo (MCB), muestra control medio (MCM) y muestra control alto (MCA) del analito, en un mismo día por quintuplicado, mientras que para la determinación de la reproducibilidad se analizaron por quintuplicado los mismos niveles por lo menos 2 días en 2 corridas analíticas diferentes.

Para el procesamiento de muestras, se realizó de manera simultánea el análisis de la curva de calibración, con su respectivo blanco de plasma, así como las MCB, MCM y MCA, analizando por triplicado e intercaladas con las muestras de los pacientes. Las concentraciones que se encontraron por debajo del LIC se consideraron como no cuantificables, de acuerdo con las guías de validación de métodos bioanalíticos que establecen que los resultados por debajo de este límite no se garantiza una adecuada exactitud y precisión. Con el fin de establecer un punto de corte para el reporte de resultados, se realizaron diluciones seriadas del LIC, observándose experimentalmente que el MPA fue detectable hasta la concentración de 0.01 µg/mL. Por ello, las concentraciones por debajo del LIC, pero detectables se consideraron como no cuantificables y se reportaron como <0.01, en función del límite de detección experimentalmente determinado. en el caso de mediciones que resultaron por encima del límite superior de cuantificación, la muestra se diluyó con plasma libre de fármaco y reanalizada simultáneamente con una muestra control diluida de la misma manera que la muestra problema.

6.3 Simulaciones estocásticas para establecer estrategias de muestreo limitado

Se realizaron diferentes simulaciones estocásticas mediante el uso del programa farmacoestadístico NONMEM y el modelo farmacocinético poblacional de MPA previamente desarrollado en pacientes con NL para determinar el número y los tiempos de muestreo óptimos que permitan caracterizar el ABC_{0-12h} de MPA y determinar si se cumple con el objetivo farmacoterapéutico.

Se generó un paciente típico basado en los valores típicos del popPK realizado previamente tomando como parámetros fijos los siguientes datos: dosis 1000 mg, intervalo de dosificación 12 h, peso 64 kg, CLCr 90 mL/min y bajo tratamiento con prednisona. A partir de este paciente típico se generó una simulación de 100 pacientes virtuales mediante el popPK realizado previamente. Se determinó el ABC_{0-12h} , por el método de los trapecoides a partir de todo el perfil farmacocinético simulado el cual incluía los siguientes tiempos: 0.3, 0.6, 1, 1.5, 2, 4, 6 y 11.5 horas para posteriormente realizar correlaciones de cada punto de muestreo con el ABC_{0-12h} .

Después de obtener los tiempos de muestreo que tenían una mayor correlación con el ABC_{0-12h} se compararon diferentes escenarios de muestreo limitado mediante la realización de modelos lineales generalizados obtenidos en SPSS versión 20.0. Se tomó en cuenta como parámetros de evaluación el Criterio de información de Akaike (AIC) y el grado de concordancia con base en la pendiente de los valores predichos y calculados del ABC_{0-12h} .

Se realizó la validación de un modelo con 2 tiempos de muestreo y otro modelo con 3 tiempos de muestreo; se determinó el ABC_{0-12h} con dichos modelos y se comparó con el ABC_{0-12h} estimada con todos los tiempos de muestreo. Finalmente, se determinó el error medio de predicción y la raíz del error cuadrático medio para la selección del número y tiempos de muestreo necesario para determinar el ABC_{0-12h} de MPA en pacientes con NL.

6.4 Estudio en pacientes con NL

Este estudio se realizó en el Servicio de Reumatología e Inmunología del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HRAE) de San Luis Potosí, en colaboración con la FCQ de la UASLP durante el periodo de diciembre 2024 a julio 2025. Dicho proyecto se realizó bajo la aprobación del Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del HRAE (No. de registro 79-24) y bajo el conocimiento del Comité de Ética en Investigación y Docencia de la FCQ (Clave de registro: CEI2024-08-S).

6.4.1 Diseño del estudio clínico

El presente estudio es analítico, cuasiexperimental, transversal y prospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de NL bajo tratamiento con MMF atendidos en el servicio de Reumatología e Inmunología del HRAE, los cuales se incorporaron al estudio mediante muestreo no probabilístico consecutivo, de acuerdo con los siguientes criterios de selección:

- Inclusión
 - Pacientes con diagnóstico de NL proliferativa (Clases III o IV) y/o membranosa (Clase V)
 - Tratamiento con MMF
 - Edad igual o mayor a 18 años
 - Firma de la carta de consentimiento informado
- No inclusión
 - Mujeres embarazadas y/o en lactancia
- Eliminación
 - Imposibilidad para tomar la muestra
 - Información clínica no disponible
 - Retiro voluntario
 - Intolerancia a MMF

El reclutamiento de pacientes se realizó mediante la visita a la consulta externa del servicio de Reumatología, donde se invitó a participar en dicho estudio a los pacientes que cumplieran con los requisitos de inclusión. Una vez que se les explicó el procedimiento a realizar y hayan aceptado, se les solicitó la firma de la carta de consentimiento informado (Anexo 11.1).

La actividad clínica de la NL en los pacientes incluidos en este estudio se evaluó utilizando el índice SLEDAI (Gladman et al., 2002), un instrumento validado que cuantifica la actividad de la enfermedad a partir de criterios clínicos y de laboratorio. Para la estratificación de la población, los pacientes se clasificaron en dos grupos de acuerdo con su puntuación total del índice SLEDAI:

- Enfermedad activa: puntuación ≥ 5 puntos, lo que indica actividad clínica significativa de la enfermedad, requiriendo intervención o ajuste terapéutico.
- Remisión: puntuación ≤ 4 puntos, lo cual se interpreta como ausencia o bajo nivel de actividad clínica.

La utilización de este índice permitió una clasificación objetiva de los estados clínicos de los pacientes, facilitando la comparación de los parámetros farmacocinéticos y bioquímicos entre los pacientes con enfermedad activa y en remisión. Además, contribuyó a evaluar la influencia del estado clínico en la variabilidad de la exposición al MPA.

6.4.2 Tratamiento con MMF y obtención de muestras sanguíneas

Se incorporaron al estudio pacientes con diagnóstico de NL que estaban bajo tratamiento con MMF por vía oral (tabletas) a dosis prescritas por su médico tratante (500-2000 mg/día, en dosis única o fraccionada) por un periodo no menor de 1 mes. No se aplicaron restricciones sobre la marca comercial de la formulación de MMF utilizada por los pacientes.

Se les solicitó a los pacientes acudir en ayunas el día de la toma de muestra sanguínea para reducir la variabilidad en la absorción, debido a que los alimentos pueden retrasar la absorción y disminuir las concentraciones en los tiempos de muestreo seleccionados.

El muestreo se realizó en tubos Vacutainer® con sal de Potasio Etilendiaminotetraacético (K2 EDTA) como anticoagulante y con capacidad de 3 mL en los tiempos de muestreo que fueron determinados mediante las simulaciones estocásticas después de la administración por vía oral de la dosis indicada por el médico tratante. Las muestras sanguíneas se sometieron a centrifugación durante 20 minutos a 3500 rpm a 4 °C, a fin de separar el plasma el cual se congeló a -80 °C hasta el momento de su procesamiento para la cuantificación de MPA por UPLC-MS/MS.

Durante el muestreo sanguíneo también se realizó una evaluación clínica dirigida a la identificación de efectos adversos asociados al tratamiento con MMF. A cada paciente se le interrogó sobre la presencia de síntomas gastrointestinales y sistémicos comúnmente relacionados con el uso de MMF, tales como diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, mareos y otros eventos clínicamente relevantes. Esta información se recabó considerando la dosis diaria de MMF que el paciente se encontraba recibiendo al momento del muestreo, con el objetivo de documentar la tolerabilidad del tratamiento.

6.4.3 Individualización de dosis

A partir de las concentraciones plasmáticas observadas en los pacientes, se determinaron los parámetros farmacocinéticos para evaluar si se cumplía con el objetivo terapéutico considerando concentración pre-dosis de 1 – 3 µg/mL y ABC_{0-12h} de 30 – 60 µg·h/mL. La pre-dosis corresponde al valor de la concentración plasmática antes de la administración de la siguiente dosis el día del muestreo y el ABC_{0-12h} se determinó a partir de obtener el perfil farmacocinético completo de 0 a 12 horas mediante la estimación bayesiana y se calculó por el método de los trapezoides. En aquellos pacientes que no se alcanzaron dichos objetivos se utilizó la predicción bayesiana basada en el popPK de MPA desarrollado previamente para calcular la dosis individual con la que se obtendrían niveles terapéuticamente aceptables. Se entregó al médico la recomendación del ajuste de dosis para su evaluación y autorización. Una vez alcanzado el estado estacionario del MPA con la nueva dosis, se tomaron nuevamente muestras sanguíneas para determinar las concentraciones de

MPA y posteriormente determinar los parámetros farmacocinéticos para corroborar si el ajuste de dosis permitió alcanzar los objetivos terapéuticos en el paciente.

6.4.4 Asociación de los parámetros bioquímicos y el tratamiento con MMF

La determinación de los parámetros bioquímicos se realizó de la siguiente manera: se tomó una muestra de sangre completa en tubo Vacutainer® con activador de coagulación aplicado por aspersion a la pared del tubo para determinar los valores de albúmina y creatinina, y una muestra de orina para identificar la presencia de proteinuria y hematuria al momento del estudio, los cuales fueron realizados en el Laboratorio de Análisis Clínicos “Dr. Pedro Medina de los Santos” de la Facultad de Ciencias Químicas.

La determinación de creatinina se realizó en el equipo VITROS 250 Chemistry por el método de química seca; en el caso de la albúmina esta se cuantificó en el sistema CM 260; mientras que para el análisis del examen general de orina se utilizaron tiras reactivas las cuales fueron leídas en el equipo CLINITEK Advantus.

El CLCr fue calculado a partir de la fórmula de CKD-EPI (Rovin et al., 2021) la cual requiere los valores de edad, sexo y concentración de creatinina sérica.

Con el objetivo de evaluar la posible asociación, las alteraciones urinarias observadas en los pacientes con NL fueron estratificados en grados de severidad según criterios previamente establecidos en guías de práctica clínica (Rojas-Rivera et al., 2023).

La proteinuria se clasificó como leve, moderada o grave de acuerdo con la magnitud de excreción urinaria de proteínas de la siguiente manera:

- Leve: 0 – 1+ en la tira reactiva
- Moderada: 2 – 3+ en la tira reactiva
- Grave: $\geq 4+$ en la tira reactiva

La hematuria se estratificó de manera análoga en tres categorías según el recuento de eritrocitos en el sedimento urinario, reportado de la siguiente manera:

- Leve: 0 – 5 eritrocitos/campo
- Moderada: 6 – 15 eritrocitos/campo
- Grave: ≥ 16 eritrocitos/campo

A partir de estas clasificaciones de proteinuria y hematuria, se realizaron análisis entre los diferentes grupos con los parámetros farmacocinéticos del MPA.

6.5 Análisis estadístico

Se evaluó la distribución de las variables continuas con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables de tipo paramétricas se expresaron en promedio \pm desviación estándar, o con mediana y rango intercuartílico en el caso de las que resultaron no paramétricas y las variables categóricas como proporciones.

A partir del popPK reportado por Romano y cols., 2020, se estimaron los parámetros farmacocinéticos individuales mediante aproximación bayesiana para determinar la dosis individual de MMF en cada paciente.

Para determinar la capacidad predictiva del modelo se estimaron los siguientes parámetros: error medio de predicción, error absoluto de predicción, error cuadrático medio de predicción, raíz del error cuadrático medio y sus respectivos intervalos de confianza al 95%, comparando el modelo realizado previamente con otros modelos realizados en la misma población estudiada.

Se realizaron regresiones univariadas para determinar el grado de asociación entre el cambio del ABC_{0-12} y los parámetros bioquímicos después de la individualización de la dosis de MMF. Se empleó la prueba de Pearson para los datos paramétricos y la prueba de Spearman para datos no paramétricos. El análisis estadístico se realizó mediante el programa GraphPad Prism® versión 8.0 considerándose como significativo un valor de $p < 0.05$.

7. Referencias bibliográficas

- Abdulgalil, A. E., Elnagdy, N. H., Ramadan, N. M., Hamza, E., Hammad, A., Korkor, M. S., Elmougy, A., Sobh, A., & Elnagdy, M. H. (2025). Mycophenolic acid trough level assessment in patients with lupus nephritis; does it make a difference? *Pediatric Rheumatology* , 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12969-025-01074-7>
- Alamilla Sanchez, M. E., Alcalá-Salgado, M. A., Alonso-Bello, C. D., & Fonseca Gonzalez, G. T. (2021). Mechanism of Action and Efficacy of Immunosuppressors in Lupus Nephritis. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 14, 441–458. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S335371>
- Alforaih, N., Whittall-Garcia, L., & Touma, Z. (2022). A Review of Lupus Nephritis. En *Journal of Applied Laboratory Medicine* (Vol. 7, Número 6, pp. 1450–1467). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfac036>
- Allison, A. C., & Eugui, E. M. (2000). Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. En *Immunopharmacology* (Vol. 47). [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(00\)00188-0](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(00)00188-0)
- Anders, H. J., & Rovin, B. (2016). A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. En *Kidney International* (Vol. 90, Número 3, pp. 493–501). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.05.017>
- Bajema, I. M., Wilhelmus, S., Alpers, C. E., Bruijn, J. A., Colvin, R. B., Cook, H. T., D'Agati, V. D., Ferrario, F., Haas, M., Jennette, J. C., Joh, K., Nast, C. C., Noël, L. H., Rijnink, E. C., Roberts, I. S. D., Seshan, S. V., Sethi, S., & Fogo, A. B. (2018). Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health

activity and chronicity indices. *Kidney International*, 93(4), 789–796.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>

Bergan, S., Brunet, M., Hesselink, D. A., Johnson-Davis, K. L., Kunicki, P. K., Lemaitre, F., Marquet, P., Molinaro, M., Noceti, O., & Pattanaik, S. (2021). Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Therapeutic Drug Monitoring*, 43(2), 150–200.
<https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000871i>

Darwich, A. S., Polasek, T. M., Aronson, J. K., Ogungbenro, K., Wright, D. F. B., Achour, B., Reny, J.-L., Daali, Y., Eiermann, B., Cook, J., Lesko, L., Mclachlan, A. J., & Rostami-Hodjegan, A. (2006). Model-Informed Precision Dosing: Background, Requirements, Validation, Implementation, and Forward Trajectory of Individualizing Drug Therapy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology Wales*, 61, 2020.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-033020>

El Hassani, M., & Marsot, A. (2023). External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models for Precision Dosing: Current State and Knowledge Gaps. *Clinical Pharmacokinetics*, 62(4), 533–540.
<https://doi.org/10.1007/s40262-023-01233-7>

Etchegaray-Morales, I., Mendoza-Pinto, C., Arellano-Avenidaño, F. J., Ibañez-Ovando, S., Munguía-Realpozo, P., Orbe-Sosa, J. G., Ramírez-Lara, E., & García-Carrasco, M. (2024). Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Latin America. En *Reumatología Clínica* (Vol. 20, Número 10, pp. 560–566). Ediciones Doyma, S.L.
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2024.09.005>

- Instituto de Salud para el Bienestar. (2022, diciembre 10). *Día Mundial del Lupus*. Día Mundial del Lupus. <https://www.gob.mx/insabi/articulos/dia-mundial-del-lupus-10-de-mayo?idiom=es>
- Kamanamool, N., McEvoy, M., Attia, J., Ingsathit, A., Ngamjanyaporn, P., & Thakkinstian, A. (2010). Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: Systematic review and meta-analysis. En *Medicine* (Vol. 89, Número 4, pp. 227–235). <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181e93d00>
- Lech, M., & Anders, H. J. (2013). The pathogenesis of lupus nephritis. En *Journal of the American Society of Nephrology* (Vol. 24, Número 9, pp. 1357–1366). American Society of Nephrology. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013010026>
- Lertdumrongluk, P., Somparn, P., Kittanamongkolchai, W., Traitanon, O., Vadcharavivad, S., & Avihingsanon, Y. (2010). Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis. *Kidney International*, 78(4), 389–395. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.170>
- Lin, A., Wakhlu, A., & Connelly, K. (2024). Disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Lupus*, 2. <https://doi.org/10.3389/flupu.2024.1442013>
- Łuszczzy, P., & Pawi, T. (2015). *Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Lupus Nephritis: A Review of Current Literature*. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000223>
- Micromedex. (2023, septiembre 8). *Drug Interactions Mycophenolate Mofetil*. Micromedex. [https://www.micromedexsolutions.com/creativaplus.uaslp.mx/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=mycophenolate%20mofetil&UserSearchTerm=mycophenolate%20mofetil&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#](https://www.micromedexsolutions.com/creativaplus/uaslp.mx/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=mycophenolate%20mofetil&UserSearchTerm=mycophenolate%20mofetil&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#)

- Mizaki, T., Nobata, H., Banno, S., Yamaguchi, M., Kinashi, H., Iwagaitsu, S., Ishimoto, T., Kuru, Y., Ohnishi, M., Sako, K. ichi, & Ito, Y. (2023). Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in Japanese patients with lupus nephritis. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40780-022-00271-w>
- Naffouje, R., Grover, P., Yu, H., Sendilnathan, A., Wolfe, K., Majd, N., Smith, E. P., Takeuchi, K., Senda, T., Kofuji, S., & Sasaki, A. T. (2019). Anti-tumor potential of IMP dehydrogenase inhibitors: A century-long story. En *Cancers* (Vol. 11, Número 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers11091346>
- Nanga, T. M., Woillard, J. B., Rousseau, A., Marquet, P., & Prémaud, A. (2022). Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune hepatitis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(11), 4732–4741. <https://doi.org/10.1111/bcp.15389>
- Rojas-Rivera, J. E., García-Carro, C., Ávila, A. I., Espino, M., Espinosa, M., Fernández-Juárez, G., Fulladosa, X., Goicoechea, M., Macía, M., Morales, E., Quintana Porras, L. F., & Praga, M. (2023). Documento de consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) para el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrología*, 43(1), 6–47. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.10.005>
- Romano-Aguilar, M., Reséndiz-Galván, J. E., Medellín-Garibay, S. E., Milán-Segovia, R. del C., Martínez-Martínez, M. U., Abud-Mendoza, C., & Romano-Moreno, S. (2020). Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in Mexican patients with lupus nephritis. *Lupus*, 29(9), 1067–1077. <https://doi.org/10.1177/0961203320931567>

- Sinclair, A., Appel, G., Dooley, M. A., Ginzler, E., Isenberg, D., Jayne, D., Wofsy, D., & Solomons, N. (2007). Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: Rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*, 16(12), 972–980. <https://doi.org/10.1177/0961203307084712>
- Stanke-Labesque, F., Gautier-Veyret, E., Chhun, S., & Guilhaumou, R. (2020). Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: Consequences for the personalization of drug treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, 215, 107627. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107627>
- Stojan, G., & Petri, M. (2018). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: An update. En *Current Opinion in Rheumatology* (Vol. 30, Número 2, pp. 144–150). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000480>
- Tang, J. T., de Winter, B. C., Hesselink, D. A., Sombogaard, F., Wang, L. L., & van Gelder, T. (2017). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate mofetil in younger and elderly renal transplant recipients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(4), 812–822. <https://doi.org/10.1111/bcp.13154>
- Télez Arévalo, A. M., Quaye, A., Rojas-Rodríguez, L. C., Poole, B. D., Baracaldo-Santamaría, D., & Tellez Freitas, C. M. (2023). Synthetic Pharmacotherapy for Systemic Lupus Erythematosus: Potential Mechanisms of Action, Efficacy, and Safety. En *Medicina (Lithuania)* (Vol. 59, Número 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/medicina59010056>
- Tian, J., Zhang, D., Yao, X., Huang, Y., & Lu, Q. (2023). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(3), 351–356. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223035>

- Van Gelder, T., Berden, J. H. M., & Berger, S. P. (2015). To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(4), 560–564. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu184>
- Whiting, B., Kelman, A. W., & Grevel, J. (1986). *Population Pharmacokinetics Theory and Clinical Application*. [https://doi.org/0312-5963/86/0900-0387/\\$07.50/0](https://doi.org/0312-5963/86/0900-0387/$07.50/0)
- Wuttiputhanun, T., Naiyarakseree, N., Udomkarnjananun, S., Kittanamongkolchai, W., Asada, L., Chariyavilaskul, P., Townamchai, N., & Avihingsanon, Y. (2024). Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid and clinical outcomes of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Lupus Science and Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2023-001093>
- Xiong, W., & Lahita, R. G. (2014). Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. En *Nature Reviews Rheumatology* (Vol. 10, Número 2, pp. 97–107). <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.157>
- Yang, X., Sherwin, C. M. T., Yu, T., Yellepeddi, V. K., Brunner, H. I., & Vinks, A. A. (2015). Pharmacokinetic modeling of therapies for systemic lupus erythematosus. En *Expert Review of Clinical Pharmacology* (Vol. 8, Número 5, pp. 587–603). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1059751>
- Ye, C., Liu, B., Chen, L., Zhang, L., Zheng, Y., Tang, K., Jiang, X., & Chen, P. (2025). Impact of body weight on mycophenolic acid population pharmacokinetics in paediatric lupus nephritis: a pharmacogenomic integration study. *Lupus Science & Medicine*, 12(2), e001535. <https://doi.org/10.1136/lupus-2025-001535>