

METABOLITOS DE AZATIOPRINA

(Disponible en HOSPITAL CLÍNICO, UTM SAN CARLOS Y SAN JOAQUIN)

Actualizado en mayo 2025 por BQ. Luis Vázquez.
Revisado y Aprobado por Dr. Fidel Allende.

Código del Examen : 2596

Nombres del Examen : Metabolitos Azatioprina por HPLC-UV (6-Tioguanina Nucleótido (6TGN) y 6-Metilmercaptapurina Nucleótido (6MMPN))

Laboratorios de Procesamiento :

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Laboratorio HPLC y Toxicología (Bioquímica-CMSJ)	Según demanda	12 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere.

Los HORARIOS de toma de muestra son:

- UTM San Joaquín, Lunes a Jueves de 09:00 a 15:00 hrs - Viernes de 09:00 a 14:30 hrs.
- UTM San Carlos, Lunes a Viernes de 09:00 a 15:00 hrs.
- Hospital Clínico (paciente hospitalizado), lunes a Domingo de 09:00 a 15:00 hrs
- Clínica San Carlos (paciente hospitalizado), lunes a Domingo de 09:00 a 15:00 hrs.

Muestra Requerida

- Sangre Total
Recolectar mínimo 4 mL de sangre en un tubo tapa lila (EDTA).

La muestra requiere de un pre-tratamiento antes de procesarla y los lugares donde se encuentra implementado este procedimiento son los Laboratorios de (Bioquímica-CMSJ), San Carlos de Apoquindo y Hospital Clínico (éste último sólo para pacientes hospitalizados).

Para muestras derivadas, solicitar preservante para el examen y las instrucciones para la parte pre-analítica en Unidad de Convenios del Servicios de Laboratorios Clínicos UC-Christus.

Si muestra es tomada en:

- UTM San Joaquín, enviarla refrigerada inmediatamente al Laboratorio de HPLC y Toxicología (Bioquímica), debe llegar al laboratorio antes de 4hrs desde que se recolecta la muestras.
- UTM y Clínica San Carlos, enviarla inmediatamente al Laboratorio San Carlos donde se pre-tratará la muestra (adición del preservante) y luego se enviará refrigerada al Laboratorio de HPLC y Toxicología (Bioquímica).
- Hospital Clínico (sólo pacientes hospitalizados), enviarla inmediatamente al Laboratorio Hospital donde se pre-tratará la muestra (adición del preservante) y luego se enviará refrigerada al Laboratorio de HPLC y Toxicología (Bioquímica).

Muestra Opcional:

Sangre total en tubo tapa verde (Heparina).

Estabilidad de la Muestra ^{1,2}

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-80°C)
Sangre Total	No aplica	Sin preservante: llevar de inmediato al laboratorio	No aplica
Glóbulos rojos lavados	No aplica	8 días (con preservante)	1 mes (una vez procesada la muestra)

Condiciones de Envío al Laboratorio

: *Dentro de Santiago y en el día:
Glóbulos rojos lavados (con preservante): Ambiente NO/ Refrigerada SI / Congelada NO

*Desde fuera de Santiago:
Glóbulos rojos lavados (con preservante): Ambiente NO/ Refrigerada SI / Congelada NO

**Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.*

Método Utilizado

: Cromatografía Líquida de Alta Resolución con Detección Ultravioleta (HPLC-UV)

Rango terapéutico ^{3,4,5,6}

6-Tioguanina Nucleótido:	230-450 pmol/8x10 ⁸ GR*
6-Metilmercaptapurina Nucleótido:	<5700 pmol/8x10 ⁸ GR*

*GR: Glóbulos Rojos

Valor Crítico

: No aplica

Parámetros de Desempeño

: Coeficiente de Variación Analítico Interensayo:
6-Tioguanina Nucleótido:
7.5% para una concentración de 250 pmol/8x10⁸ GR

6-Metilmercaptapurina Nucleótido:
9.2% para una concentración de 6000 pmol/8x10⁸ GR.

Sensibilidad Analítica:

6-tioguanina nucleótido: 50 pmol/8x10⁸ GR
6-Metilmercaptapurina nucleótido: 500 pmol/8x10⁸ GR

Información Clínica ^{3,4,5,6,7,8,9}

: La azatioprina (AZA) y su metabolito la 6-mercaptopurina (6-MP) son análogos de las purinas con actividad inmunomoduladora que se utilizan para el tratamiento de diversas enfermedades, entre las que se encuentra la enfermedad inflamatoria intestinal crónica. El 6-MP puede ser metabolizado hacia nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGN) y 6-metilmercaptapurina (6-MMPN), los cuales son los causantes fundamentales tanto de la actividad como de la toxicidad de la Azatioprina. En general, se acepta que el rango terapéutico de 6-TGN se situaría entre 230 y 450 pmol/8x10⁸ GR, estas concentraciones se asocian con una mayor respuesta terapéutica y un escaso riesgo de efectos adversos^{3,5,6}. Por otro lado, las concentraciones de 6-MMPN mayores a 5.700 pmol/8x10⁸ GR se asociarían con un mayor riesgo de hepatotoxicidad^{4,5,6}. Sin embargo, la determinación del cociente entre 6-MMPN y 6-TGN, sería más fiable para predecir la respuesta de los pacientes al tratamiento con AZA. Por ejemplo, un

cociente elevado de 6-MMPN/6-TGN (30-100/1) se asociaría con una actividad elevada de la enzima asociada a 6-MMPN (TPMT), y los pacientes con un cociente 6-MMPN/6-TGN bajo (1-11/1) responderían mejor al tratamiento^{4,6,7}.

El 6TGN y 6MMPN se miden indirectamente por HPLC a través de la conversión a 6-tioguanina (6TG) y 4-amino-5-(metil-tio)carbonil imidazol (6MMP_{der}) respectivamente, ambos son productos más estables^{8,9}.

Referencias

1. http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/setup.php?unit_code=91564&format=pdf
2. P de Graaf, R.M.Vos, N.H.K. de Boer, A.I.Veldkamp. Limited stability of thiopurine metabolites in blood samples: Relevant in research and clinical practise. *Journal of Chromatography B*. 878(2010): 1437-1442.
3. R.B. Gearry and M.L. Barclay. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 20(2005): 1149-1157.
4. L.J. Derijks, L.P. Gilissen, P.M. Hooymans and D.W. Hommes. ReviewArticle: Thiopurines in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology therapeutics*. 24 (2006): 715-729.
5. R.S. Blomfeld and J.E. Onken. Mercaptopurine metabolite results in clinical gastroenterology practice. *Alimentary Pharmacology therapeutics*. 17 (2003): 69-73.
6. A.F. Hadithy, N.K. de Boer, L.J. Derijks, J.C. Escher, C.J. Mulder and J.R. Brouwers. Thiopurines in inflammatory bowel disease: pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Digestive and Liver Disease*. 37 (2005): 282-972.
7. J.P. Gisbert, Y. Gonzalez-Lama y J. Maté. Monitorización de la tiopurina metiltransferasa y de los metabolitos para optimizar el tratamiento con azatioprina en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*. 29(9) (2006): 568-83.
8. T. Dervieux and R. Boulieu. Simultaneous determination of 6-thioguanine and methyl 6-mercaptopurine nucleotides of azathioprine in red blood cells by HPLC. *Clinical Chemistry* 44 (1998): 551-555.
9. T. Dervieux and R. Boulieu. Identification of 6-methylmercaptopurine derivative formed during acid hydrolysis of thiopurine nucleotides in erythrocytes, using liquid chromatography-mass spectrometry, infrared spectroscopy, and nuclear magnetic resonance assay. *Clinical Chemistry* 44 (1998): 2511-2515.