



**HOSPITALES UNIVERSITARIOS " VIRGEN DEL ROCÍO"**

**DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA  
FARMACÉUTICA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**"MONITORIZACIÓN DE ÁREA BAJO LA  
CURVA DE ÁCIDO MICOFENÓLICO EN  
EL POSTRASPLANTE INMEDIATO  
HEPÁTICO Y CARDÍACO"**

**TESIS DOCTORAL**

Daniel Fatela Cantillo

Sevilla, 2006



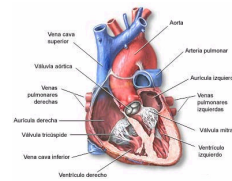
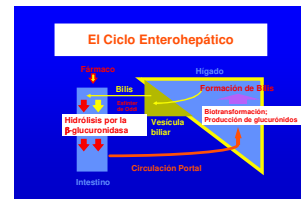
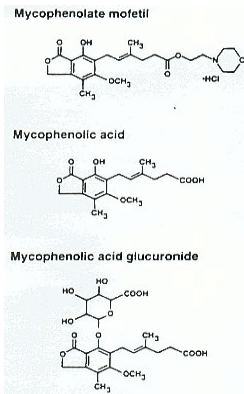
HOSPITALES UNIVERSITARIOS " VIRGEN DEL ROCÍO"

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA  
FARMACÉUTICA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

# "MONITORIZACIÓN DE ÁREA BAJO LA CURVA DE ÁCIDO MICOFENÓLICO EN EL POSTRASPLANTE INMEDIATO HEPÁTICO Y CARDÍACO"



Daniel Fatela Cantillo

Sevilla, 2006

RAFAEL HINOJOSA PÉREZ, Doctor en Medicina y Facultativo Especialista en Medicina Intensiva, adjunto de los Hospitales Universitarios "Virgen del Rocío" de Sevilla

y

JOAQUÍN HERRERA CARRANZA, Doctor en Farmacia y Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla

CERTIFICAMOS: Que la presente memoria para aspirar al grado de Doctor, realizada por el Licenciado en Farmacia por la Universidad de Salamanca y Especialista en Análisis Clínicos **DANIEL FATELA CANTILLO**, cuyo título es: " MONITORIZACIÓN DE ÁREA BAJO LA CURVA DE ÁCIDO MICOFENÓLICO EN EL POSTRASPLANTE INMEDIATO HEPÁTICO Y CARDÍACO", ha sido realizada con la supervisión conjunta de los citados Doctores, y reúne los requisitos para su defensa, juicio y calificación.

Y para que así conste, firmamos el presente a día uno de junio de dos mil seis.

Dr. Rafael Hinojosa Pérez

Dr. Joaquín Herrera Carranza



**HOSPITALES UNIVERSITARIOS " VIRGEN DEL ROCÍO"  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA  
FARMACÉUTICA  
FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**"MONITORIZACIÓN DE ÁREA BAJO LA CURVA DE ÁCIDO  
MICOFENÓLICO EN EL POSTRASPLANTE INMEDIATO  
HEPÁTICO Y CARDÍACO"**

**Memoria presentada por Daniel Fatela Cantillo  
para la colación del grado de Doctor en Farmacia**

**Fdo.: Daniel Fatela Cantillo**

**Vº Bº Los Directores de la Tesis Doctoral**

**Fdo.: Dr. Joaquín Herrera Carranza,  
Profesor Titular de Universidad de  
Farmacia y Tecnología Farmacéutica  
de la Universidad de Sevilla**

**Fdo.: Dr. Rafael Hinojosa Pérez  
Facultativo Especialista de Área  
de los Hospitales Universitarios  
"Virgen del Rocío" de Sevilla**

" Si el hombre tuviera forzosamente que probarse a sí mismo todas las verdades de la vida cotidiana, no acabaría nunca; se agotaría en demostraciones preliminares sin avanzar un paso; como carece de tiempo y de facultades para obrar así porque su vida es breve y su inteligencia limitada, no puede sino dar por ciertos gran cantidad de hechos y opiniones que no ha tenido ocasión ni capacidad para examinar y verificar personalmente, pero que expusieron otros más hábiles o adoptó la multitud. Sobre este primer asiento edifica el hombre su pensamiento propio. No es por voluntad propia que procede de ese modo, sino por ley inflexible de su naturaleza."

**Alexis de Tocqueville**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. D. Joaquín Herrera Carranza, por la dirección de esta Tesis Doctoral y sobre todo por los consejos y apoyos prestados desde su gestación.

Al Dr. D. Rafael Hinojosa Pérez, codirector del trabajo, mi reconocimiento y gratitud por el entusiasmo con que acogió la idea de esta Tesis, su respaldo incondicional y dedicación, como por su estímulo y aliento que han contribuido de forma decisiva a la realización de este proyecto.

Asimismo agradezco sinceramente a todo el personal de la Sección de Monitorización de Fármacos de Hospitales Universitarios Virgen del Rocío la inestimable ayuda aportada durante el desarrollo de este trabajo, muy especialmente a la Dra. Doña María Isabel Peralvo Rodríguez por su fundamental y desinteresada ayuda, su implicación y ánimo constante, va para ella mi reconocimiento y gratitud.

No puedo olvidar a todos aquellos que desinteresadamente me ofrecieron sus conocimientos en las distintas disciplinas del Laboratorio Clínico durante los cuatro años de mi residencia en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Dr. D. Luis Jiménez, Dr. D. Tomás Gallego, Dr. D. Mario Ruíz, Dra. Dña. María Dolores Mendoza, Dra. Dña. Teresa Herrera, Dr. D. José Algaba, Dra. Dña. Carmen Molina y Dr. Jose Luis Serrera.

Muchísimas gracias a mis padres y hermanas por su ilusión, interés y apoyo incondicional que me han exteriorizado en estos cinco años.

**A mis padres**

**A mis hermanas**

# ÍNDICE



<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
<b>1.1. TRASPLANTE HEPÁTICO</b>	<b>4</b>
1.1.1. Indicaciones de Trasplante Hepático.	4
1.1.2. Trasplante Hepático en Sevilla.	8
1.1.3. Postoperatorio inmediato del Trasplante Hepático.	11
<b>1.2. TRASPLANTE CARDÍACO</b>	<b>15</b>
1.2.1. Indicaciones de Trasplante Cardíaco.	16
1.2.2. Trasplante Cardíaco en Sevilla.	18
1.2.3. Postoperatorio inmediato del Trasplante Cardíaco.	20
<b>1.3. INMUNOSUPRESORES EN EL TRASPLANTE</b>	<b>22</b>
1.3.1. Clasificación farmacológica de inmunosupresores.	23
1.3.2. Tipos de terapia inmunosupresora.	24
1.3.2.1. Terapia citolítica de inducción.	24
1.3.2.2. Inmunosupresión de mantenimiento.	25
1.3.2.3. Micofenolato Mofetilo.	28
1.3.2.3.1. Mecanismo de acción.	29
1.3.2.3.2. Farmacocinética.	29
1.3.2.3.3. Dosificación y ajuste de dosis.	30
1.3.2.3.4. Interacciones.	31
1.3.2.3.5. Contraindicaciones y precauciones.	31
1.3.2.3.6. Reacciones adversas.	32
<b>1.4. MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS</b>	<b>32</b>
1.4.1. Necesidad clínica de la monitorización farmacocinética.	33
1.4.2. Concepto de margen terapéutico.	33
1.4.3. Programación de un régimen posológico.	34
<b>1.5. DESARROLLO DE LA MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS</b>	<b>36</b>
1.5.1. Determinación de las concentraciones séricas.	36
1.5.2. Interpretación de los resultados analíticos.	37
1.5.2.1. Tiempos de muestreo.	38
1.5.2.2. Fluidos muestreados.	39
1.5.2.3. Interpretación farmacocinética de niveles de fármacos.	40
<b>1.6. MONITORIZACIÓN DE INMUNOSUPRESORES</b>	<b>40</b>
1.6.1. Factores modificadores de la farmacocinética de inmunosupresores.	41
1.6.2. Fármacos inmunosupresores a monitorizar.	42
1.6.2.1. Monitorización de ácido micofenólico.	43
<b>2. OBJETIVOS.</b>	<b>46</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO.</b>	<b>48</b>
<b>3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>48</b>
<b>3.2. POBLACIÓN</b>	<b>48</b>
<b>3.3. MÉTODO</b>	<b>49</b>
3.3.1. Análisis anatomopatológico.	49
3.3.2. Análisis bioquímico. Seguimiento individualizado de pacientes.	50

3.3.3. Análisis de Ácido micofenólico.	52
3.3.3.1. Principio del método.	52
3.3.3.2. Justificación de la elección EMIT-AMF.	53
3.3.4. Cálculo de ABC de AMF y desarrollo de modelos abreviados.	56
3.3.5. Almacenamiento de datos.	58
3.3.6. Análisis de datos.	58
<b>4. RESULTADOS.</b>	<b>61</b>
<b>4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES TRASPLANTE HEPÁTICO.</b>	<b>61</b>
<b>4.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES TRASPLANTE CARDÍACO.</b>	<b>63</b>
<b>4.3. CONCENTRACIONES Y VALORES DE ABC DE AMF.</b>	<b>66</b>
4.3.1. ABC (0-6h) de AMF.	66
4.3.2. Concentración predosis de AMF.	68
<b>4.4. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO DE PERFILES DE AMF.</b>	<b>69</b>
4.4.1. Perfiles en Trasplante Hepático.	69
4.4.2. Perfiles en Trasplante Cardíaco.	70
<b>4.5. DESARROLLO DE MODELOS DE MUESTREO LIMITADO.</b>	<b>72</b>
<b>4.6. VALIDACIÓN DE MODELOS DE ESTIMACIÓN ABC.</b>	<b>75</b>
4.6.1. MODELO 1.	75
4.6.2. MODELO 2.	78
4.6.3. MODELO 3.	80
4.6.4. MODELO 4.	83
<b>4.7. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON MMF.</b>	<b>85</b>
4.7.1. Trasplante cardíaco.	86
4.7.2. Trasplante hepático.	91
<b>5. DISCUSIÓN.</b>	<b>95</b>
<b>5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES TRASPLANTE HEPÁTICO.</b>	<b>95</b>
<b>5.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES TRASPLANTE CARDÍACO.</b>	<b>97</b>
<b>5.3. CONCENTRACIONES Y VALORES DE ABC DE AMF.</b>	<b>99</b>
5.3.1. ABC (0-6h) de AMF.	99
5.3.2. Concentración predosis de AMF.	100
<b>5.4. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO DE PERFILES DE AMF.</b>	<b>102</b>
5.4.1. Perfiles en Trasplante Hepático.	102
5.4.2. Perfiles en Trasplante Cardíaco.	103
<b>5.5. DESARROLLO DE MODELOS DE MUESTREO LIMITADO.</b>	<b>103</b>
<b>5.6. VALIDACIÓN DE MODELOS DE ESTIMACIÓN ABC.</b>	<b>104</b>
5.6.1. MODELO 1.	104
5.6.2. MODELO 2.	105
5.6.3. MODELOS 3 y 4.	105
<b>5.7. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON MMF.</b>	<b>105</b>
5.7.1. Trasplante cardíaco.	105
5.7.2. Trasplante hepático.	107
<b>Reflexión final.</b>	<b>109</b>
<b>6. CONCLUSIONES.</b>	<b>112</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>115</b>

<b>8. ANEXOS.</b>	<b>134</b>
<b>8.1. ANEXO 1. MODELO DE HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.</b>	<b>134</b>
<b>8.2. ANEXO 2. MODELO DE HOJA DE ENVIO RESULTADOS IPTS.</b>	<b>135</b>
<b>8.3. ANEXO 3. PERFILES EN TRASPLANTE CARDÍACO.</b>	<b>136</b>
<b>8.4. ANEXO 4. PERFILES EN TRASPLANTE HEPÁTICO.</b>	<b>163</b>

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

A	Aurícula
ABC	Área bajo la curva
ACTP	Angioplastia coronaria transluminal percutánea
AVC	Accidente cerebrovascular
Ag	Antígeno
AMF	Ácido micofenólico
ARDS	Síndrome de distrés respiratorio del adulto
Bil-T	Bilirrubina total
CEH	Circulación enterohepática
CF	Clase funcional
cm	Centímetros
Cmin	Concentración mínima
C0h	Concentración predosis
C1h	Concentración en la primera hora
C3h	Concentración en la tercera hora
C6h	Concentración en la sexta hora
Cmax	Concentración máxima
CMV	Citomegalovirus
Crs	Creatinina sérica
CTP	Clasificación y puntuación de Child-Turcotte-Pugh
CsA	Ciclosporina A
dL	Decilitro
$\theta$	Diámetro
Dm	Dosis de mantenimiento
DPI	Disfunción primaria del injerto
FE	Fracción de eyección
FR	Factor de riesgo
g	Gramo
GPT	Glutamato-piruvato transaminasa
GAMF	Glucurónido fenólico del Ácido micofenólico
h	Hora
Hb	Hemoglobina
HBPM	Heparinas de bajo peso molecular
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
Hto	Hematocrito
HLA	Antígeno leucocitario humano (histocompatibilidad)
HT-A	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
ICAM-I	Moléculas de adhesión de células T

IMPDH	Inosina monofosfato deshidrogenasa
IMPs	Inmunosupresores
INR	Razón normalizada internacional
IV	Vía intravenosa
L	Litro
LB	Linfocitos B
LT	Linfocitos T
m	Meses
mcg	Microgramo
MELD	Puntuación model for-end stage liver disease
mg	Miligramo
mm	Milímetro
MMF	Micofenolato mofetilo
mmol	Milimol
NAD	Dinucléotido de nicotinamida
ng	Nanogramo
NYHA	New York Heart Association
OKT3	Muromonab CD3
RI	Rechazo del injerto
rG6PDH	Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa recombinante
SAS	Servicio Andaluz de Salud
SD	Desviación estándar
SHR	Síndrome hepatorenal
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
t1/2	Semivida
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombosis venosa profunda
Tac	Tacrólamo
TxC	Trasplante cardíaco
TxH	Trasplante hepático
tmax	Tiempo necesario para alcanzar la Cmax
UNOS	United Network for Organ Sharing
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UDPGT	Uridina difosfato glucuronil transferasa
UI	Unidad Internacional
V	Ventrículo
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C
RNA	Ácido ribonucleico
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Vd	Volumen de distribución
VO	Vía oral

# 1. Introducción

## 1. INTRODUCCIÓN.

El trasplante de órganos existe en la imaginación del hombre desde mucho antes de que la ciencia médica pudiera hacerlo realidad. Este viejo sueño comenzó a materializarse a principios del siglo XX, con la aparición de las suturas vasculares se abrió la posibilidad técnica y quirúrgica de realizar un trasplante de órganos. El 23 de diciembre de 1954, el Dr. Joseph Murray realizó con éxito el primer trasplante de riñón en humanos, al practicarlo entre gemelos univitelinos. Dado que el donante y el receptor eran gemelos idénticos, el riñón donado no fue rechazado. (1)

Los años 50 fueron testigos de un gran avance en la investigación inmunológica en estudios pioneros con trasplantes de órganos sólidos, en esos días, se utilizó una amplia variedad de modelos animales que evidenciaron claramente serios problemas para el desarrollo del trasplante. Para estos primeros investigadores, la complicación más preocupante fue la del rechazo de los injertos (RI) en animales no tratados con agentes inmunosupresores (IMPs). (2) En ausencia de inmunosupresión los órganos trasplantados invariablemente caían en un progresivo daño mediado por mecanismos inmunes que provocaba, inevitablemente, la pérdida del injerto. Estos autores comprobaron que para evitar estos fenómenos de rechazo era conveniente realizar el trasplante entre individuos compatibles en cuanto a los antígenos HLA (HLA de histocompatibilidad), sin embargo, esto no era posible en muchos casos, por ello, se optó por la pauta de inducir en el receptor un estado de inmunosupresión tal que evitará la activación del sistema inmune y así el rechazo del órgano trasplantado. (3)

Los primeros intentos para sortear el rechazo tuvieron como base a la prednisona, la azatioprina y el suero antilinfoblástico, (4-5) su introducción en terapéutica provocó un descenso importante de las tasas de mortalidad en pacientes trasplantados, sin embargo, este inicio consiguió una inmunosupresión muy inespecífica.

Casi veinte años después, Jean Borel introdujo la Ciclosporina A (CsA), inhibidor de la calcineurina con un novedoso mecanismo de acción preventivo del RI que posibilitó a Calne el comienzo de los ensayos clínicos en trasplante renal y hepático (TxH). (6) Tras esta etapa de investigación inicial, su introducción en la práctica clínica en 1984 constituyó un hito en la historia de los trasplantes, este medicamento aumentó el número de pacientes elegibles para trasplante y amplió la vida funcional de los riñones trasplantados y sus receptores. Los espectaculares resultados iniciales han dejado paso, hoy día, a las dudas sobre su

perfil de seguridad en tratamientos crónicos. Además, hoy por hoy, elegir la dosis óptima no es sencillo.

A partir del comienzo de los noventa se introdujeron progresivamente novedosos y potentes fármacos IMPs: Tacrólimo (Tac) (7), micofenolato mofetilo (MMF) (8) y específicos anticuerpos (basiliximab, daclizumab), que transformaron los protocolos de inmunosupresión clásicos, mejorando los resultados de supervivencia, sobretodo a corto plazo como consecuencia de una mejor prevención y tratamiento del rechazo agudo.

En la actualidad, la mayoría de los centros con programas de trasplante utiliza una combinación de tres IMPs para evitar el rechazo agudo, siendo el principal objetivo en su manejo, conseguir la máxima supervivencia del injerto y del receptor disminuyendo la incidencia de rechazo crónico y la aparición de efectos secundarios y toxicidad asociada al uso de estos fármacos. Se recomienda la monitorización terapéutica por el laboratorio de estos medicamentos con objeto de disponer de información veraz sobre la eficacia de un régimen de dosificación o la posibilidad de toxicidad asociada al fármaco desde la etapa inicial de inducción al trasplante.

MMF es uno de los IMPs más utilizados en estas nuevas combinaciones (9), su alta variabilidad farmacocinética y comportamiento impredecible ha motivado el desarrollo de nuevos ensayos clínicos sobre la utilidad real de su monitorización. Los promotores de estos estudios buscan comprender, más en detalle, los principales factores modificadores de su farmacocinética, farmacodinamia y farmacogenética a lo largo de las diferentes etapas de evolución del trasplante, con el fin de identificar aquellas subpoblaciones de trasplantados con mayor predisposición a desarrollar eventos y/o mayor morbi-mortalidad y con esta base, modificar sus dosis con sólidas predicciones de niveles plasmáticos que garanticen la máxima eficacia y seguridad de uso.

Con estos antecedentes, y con el análisis de los recientes resultados de investigaciones sobre estrategias de monitorización de ácido micofenólico (AMF) se ha puesto de manifiesto la gran utilidad y fiabilidad del cálculo de Área bajo la curva (ABC) de AMF para establecer el grado real de exposición del paciente al fármaco. (10) En dichos estudios se han recomendado valores diana de ABC de AMF entre 30 y 60 mg x h/L para asegurar una eficaz inmunosupresión en el trasplantado, lo que ha motivado



la introducción formal del cálculo de ABC de AMF en muchos centros de trasplante como el "Virgen del Rocío" (11-12). En la práctica, esto se traduce en la posibilidad de poder contar con métodos de laboratorio, alternativos a la medida de la concentración mínima (Cmin) de AMF, que permiten optimizar el ajuste individualizado de las nuevas pautas posológicas con IMPs.

Consecuentemente, para la validación de cualquier estrategia farmacocinética novedosa en la rutina clínica, es fundamental el desarrollo de estudios prospectivos de monitorización para definir y ratificar el mejor juego de puntos de muestreo en las diferentes poblaciones de trasplantados en cada una de las nuevas combinaciones de IMPs. El principal objetivo que se buscó alcanzar, cuando se puso en marcha este estudio, fue contribuir a la mejora en la seguridad y eficacia de los nuevos regímenes de inmunosupresión en un entorno clínico de máxima exigencia como es la Unidad de Cuidados Críticos y Urgencias.

## **1.1. TRASPLANTE HEPÁTICO**

El 1 de marzo de 1963 Thomas Starzl acometió (13) el primer TxH no experimental. Este primer intento no superó las cinco horas de supervivencia, ante este fracaso se perseveró y, pocos años después, el 23 de Julio de 1967 se logró en un paciente una supervivencia a largo plazo.

La década de los ochenta significó el reconocimiento del TxH como terapéutica de elección en las enfermedades hepáticas graves y progresivamente mortales. (14) Este hecho, coincidió con su puesta en marcha en España, en el año 1984. Desde ese momento, la evolución ha sido rápida produciéndose un crecimiento importante en el número de grupos y pacientes trasplantados (15) llegando, en el presente, España a la cabeza mundial de los registros de actividad de este tipo de trasplantes. (16)

### **1.1.1. Indicaciones de Trasplante Hepático**

La valoración de los posibles candidatos de TxH es un proceso multidisciplinar que reúne a diferentes profesionales en cada Hospital. En el "Virgen del Rocío" se reúnen periódicamente varios comités que aceptan o deniegan la entrada en lista activa de trasplante.

En términos generales, las patologías de los pacientes candidatos a TxH son: Cualquier hepatopatía grave, irreversible e intratable mediante otros procedimientos. De este modo, se clasifican en siete grupos de enfermedades con indicación de TxH: (17)

#### **A) CIRROSIS HEPÁTICA (TIPO HEPATOCELULAR)**

- Cirrosis por virus C.
- Cirrosis por virus B.
- Cirrosis autoinmune.
- Cirrosis criptogenética.
- Cirrosis alcohólica.

#### **B) CIRROSIS HEPÁTICA (TIPO COLESTASIS CRÓNICA)**

- Cirrosis biliar primaria.
- Colangitis esclerosante primaria.
- Atresia de vías biliares.
- Síndromes colestásicos familiares.
- Cirrosis biliar secundaria.

#### **C) ENFERMEDADES METABÓLICAS**

- Enfermedad de Wilson.
- Hemocromatosis.
- Déficit de alfa 1 antitripsina.
- Tirosinemia.
- Hipercolesterolemia familiar homocigota.
- Protoporfiria eritropoyética.

#### **D) VASCULARES**

- Síndrome de Budd Chiari
- Enfermedad veno-oclusiva.

#### **E) FALLO HEPÁTICO FULMINANTE**

- Etiología viral.
- Tóxico medicamentosa.
- Enfermedad de Wilson.
- Síndrome de Reye.
- Indeterminada.

- Traumatismos hepáticos y accidentes quirúrgicos.

## F) TUMORES HEPÁTICOS

- Hepatocarcinoma.
- Hepatoblastoma.
- Hemangioendotelioma.
- Metástasis de tumores neuroendocrinos.

## G) OTRAS ENFERMEDADES

- Polineuropatía amiloidótica familiar.
- Fibrosis quística.
- Poliquistosis hepática.
- Traumatismos hepáticos.
- Accidentes quirúrgicos.

En cuanto a las contraindicaciones en el protocolo del "Virgen del Rocío" se recogen 10 absolutas y una lista de 25 factores de riesgo (*Tabla I*).

Factores de riesgo	Absolutas
Edad superior a 65 años	Alcoholismo activo o abstinencia < 3m.
Etiología: fallo hepático fulminante	Drogadicción IV. activa
Curso subfulminante del fallo agudo	SIDA
Colangiocarcinoma	Insuficiencia cardíaca
VHB en fase replicativa	Enfermedad pulmonar de riesgo grave
Etiología VHC con RNA-VHC positivo	Hepatoma con > 5-6 cm Ø / > 3 nódulos
Hepatocarcinoma	Neoplasia extrahepática
Alcoholismo con 3-6 meses de abstinencia	Trombosis portal masiva
Grado C de Child	Enfermedad psiquiátrica grave
Encefalopatía hepática grave	Sepsis
Hiponatremia	
Insuficiencia renal / Síndrome hepatorenal	
Trombosis portal/ hipoplasia/ calcificación	
Cardiopatía detectada en la evolución	
Enfermedad pulmonar de riesgo moderado	
Riesgo neurológico: aneurismas, epilepsia	
Obesidad	
Malnutrición grave	
Diabetes mellitus	
Retrasplante	
Trasplante combinado	
Requerimientos pre-trasplante de UCI	

Virus de la inmunodeficiencia humana positivo  
 Síndrome hepatopulmonar /Hipertensión portopulmonar  
 Cirugía abdominal superior

Si coexisten más de 5 de estas contraindicaciones relativas o una absoluta se produce la exclusión definitiva del paciente de la lista activa para trasplante.

Por otro lado, desde hace años muchos hepatólogos utilizan la clasificación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) para establecer el grado de disfunción hepática en la cirrosis y la indicación de TxH, dicho esquema tiene en cuenta para la puntuación los niveles de albúmina, el tiempo de protrombina, la bilirrubina (Bil-T), la presencia de ascitis y la encefalopatía. Según el resultado se clasifica en estadio A, B, y C. (*Tabla 2*)

<b>Parámetros</b>	<b>1 punto</b>	<b>2 puntos</b>	<b>3 puntos</b>
<i>Encefalopatía (grado)</i>	<i>Ausente</i>	<i>I-II</i>	<i>III-IV</i>
<i>Ascitis</i>	<i>Ausente</i>	<i>Leve-moderada</i>	<i>A tensión</i>
<i>Bilirrubina (mg/dL)**</i>	<i>2</i>	<i>2 - 3</i>	<i>&gt; 3</i>
<i>Albúmina (g/dL)</i>	<i>&gt; 3.5</i>	<i>2.8 - 3.5</i>	<i>&lt; 2.8</i>
<i>Tiempo protrombina* (&gt;segundos del control)</i>	<i>1 - 4</i>	<i>5 - 6</i>	<i>&gt; 6</i>

Grupo **A**: 5-6 puntos; Grupo **B**: 7-9 puntos; Grupo **C**: 10-15 puntos.

\* La clasificación original de CHILD incluía la valoración del estado nutricional, como excelente, bueno o malo, en vez de la tasa protrombina.

\*\* Corrección de la bilirrubina en pacientes con cirrosis biliar primaria: 4 mg/dL (1 punto); 4-10 mg/dL (2 puntos); 10mg/dL (3 puntos). Tomada de R.N.H. Pugh et al, 1973.

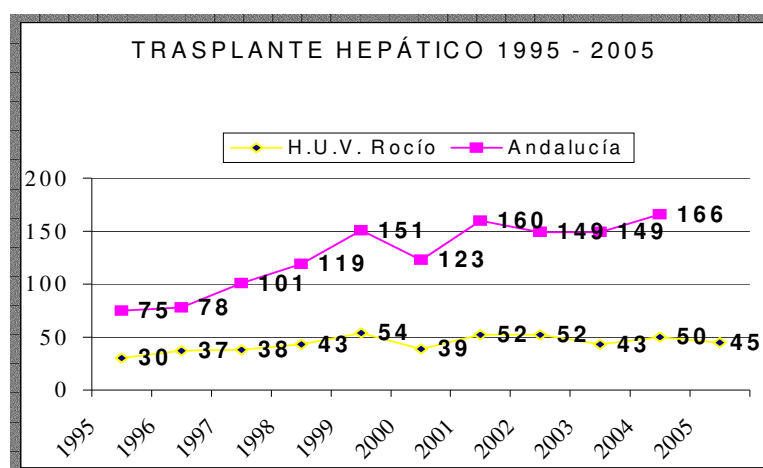
*Tabla 2. Clasificación y puntuación de Child-Pugh.*

Recientemente, y con la finalidad de proporcionar una mejor asistencia a los pacientes que más lo necesitan, se ha definido un mecanismo de acceso por gravedad a lista de trasplante, cuya puntuación ha sido adaptada de la recientemente aparecida puntuación MELD (model for end-stage liver disease) (18), desarrollada por la UNOS (United Network for Organ Sharing), en ella se computan los valores de tres variables de gran poder predictivo: Creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>), Índice normalizado ratio (INR) y Bil-T.

El cálculo de la puntuación MELD puede realizarse según la fórmula que se puede consultar en internet (19). Todos estos resultados integrados dan como resultado una puntuación, que es trasladada a una probabilidad de muerte a los tres meses desde el momento del cálculo. Toda esta información es de gran valor en la difícil tarea de priorizar los donantes entre receptores de un mismo grupo.

### 1.1.2. Trasplante Hepático en Sevilla

En 1990 comenzó su andadura el Programa de TxH del Hospital "Virgen del Rocío" de Sevilla, en aquel primer año de rodaje se realizaron 8 trasplantes. (20) Mucho camino ha sido el recorrido hasta llegar a superar, en estos días, la cifra de 500 TxH realizados. (**Figura 1**)



*Figura 1. Actividad de Trasplante Hepático en Andalucía y en Sevilla.*

En un abrir y cerrar de ojos, este programa ha experimentado un notable incremento en la tasa de supervivencia de los pacientes, una drástica reducción del número de rechazos con escasa necesidad de utilizar tratamiento de rescate por rechazo severo y, en paralelo, un número de complicaciones dentro de las tasas aceptadas por los distintos autores menores del 10% con una iatrogenia que se aproxima al ideal de individualización de la terapia inmunosupresora.

En la mayoría de los pacientes se suele aplicar un tratamiento inmunosupresor con CsA/Tac, MMF y esteroides, a los que se asocia daclizumab en más de la tercera parte de los casos. Con cifras de Crs > 1.5 mg/dL se retrasa la administración de anticalcineurínicos. La valoración de la eficacia de este tratamiento se realiza frecuentemente mediante biopsia percutánea en los casos de sospecha de RI, si existe rechazo se gradúa según la clasificación de Snover (**Tabla 3**) en varios niveles de gravedad, dependiendo de la intensidad del infiltrado inflamatorio y daño endotelial. Otro sistema de puntuación utilizado es el que sigue los criterios de la conferencia de Banff con escala de 1 a 3 puntos para valorar la inflamación portal, inflamación de los conductos biliares y la endotelitis (21). Con esta metodología el rechazo leve alcanza de 1 a 3 puntos, el moderado de 4 a 6 puntos y el intenso de 7 a 9 puntos.

---



---

Grado I	<i>Leve</i>	Infiltrado inflamatorio leve en algunos espacios porta.
Grado II	<b>Moderado</b>	Infiltrado inflamatorio en la mayoría de espacios porta.
Grado III	<b>Grave</b>	Grado II con extensión periportal, inflamación perivenular y necrosis central.

---



---

***Tabla 3. Grados de rechazo agudo hepático según esquema de Snover.***

En resumen, el programa de TxH de Sevilla ha logrado una alta supervivencia con muy bajas tasas de rechazo, aunque se mantienen en líneas generales las tasas habituales de complicaciones dentro de unos márgenes aceptados por la literatura.

Los éxitos obtenidos en estos últimos años se encuadran dentro de un nuevo escenario de abordaje de la atención sanitaria en estos pacientes denominada: "Gestión por procesos". Ahora, se busca la coordinación de los recursos a través del sistema sanitario, integrando a la asistencia primaria y especializada. De esta manera, se asegura la continuidad asistencial.

Las características de los trasplantes en general y del TxH en particular, hacen de este proceso el prototipo de asistencia interdisciplinar, adquiriendo especial relevancia su "gestión como proceso asistencial integrado". Con esta base, se han publicado guías donde se recoge la manera de enfocar el Proceso del TxH (22-23), en los citados documentos se recoge la definición global del proceso que nos ocupa como:

" Proceso Médico-Quirúrgico por el que un paciente afecto de enfermedad hepática crónica avanzada o aguda irreversible es evaluado e incluido en lista de espera para sustituir su hígado enfermo por un hígado sano, parcial o total, procedente de donante cadáver o donante vivo, y posteriormente seguido de manera continua, con el objetivo de normalizar la función hepática y mejorar su calidad de vida."

Dicho proceso está compuesto a su vez por 7 subprocesos específicos recogidos en la tabla inferior: (**Tabla 4**)

- 
- (1) Evaluación inicial. Tras su llegada a la Unidad Funcional de TxH.
  - (2) Seguimiento del paciente en lista y gestión de lista de espera. Tras su inclusión en lista de espera.
  - (3) Evaluación del donante. Ante la existencia de un donante potencial.
  - (4) Hospitalización y acto quirúrgico. Tras la aceptación del donante.
  - (5) Postoperatorio inmediato. Tras la intervención quirúrgica del trasplante.
  - (6) Hospitalización en planta. Tras su alta de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
  - (7) Seguimiento ambulatorio hasta el primer año postrasplante. Tras el alta hospitalaria.
-

### 1.1.3. Postoperatorio inmediato del Trasplante Hepático

El paciente trasplantado, después de una cirugía técnicamente compleja pasa a la UCI, donde se recibe sedado, entubado, y conectado al respirador con varias vías venosas, catéter arterial, y tres drenajes abdominales además del kher. El kher es un tubo de drenaje en forma de T que permanece insertado en la vía biliar en los primeros meses. Una vez examinado el enfermo, el intensivista se plantea cumplir los siguientes objetivos terapéuticos a corto plazo: (24)

- Estabilización hemodinámica.
- Cuidados pulmonares.
- Equilibrio hidroelectrolítico.
- Monitorización de la función hepática.
- Profilaxis anti-infecciosa
- Lograr una inmunosupresión adecuada.
- Prevención del sangramiento abdominal.
- Soporte nutricional adecuado.

Para ello, tendrá presente que el curso postoperatorio no está exento de complicaciones más o menos graves que dependen de una serie de factores que controlan y regulan la marcha del curso inmediato tras la intervención como:

- Estado preoperatorio del receptor.
- Complicaciones intraoperatorias.
- Función inicial del injerto hepático. Factor más importante, que define y singulariza esta patología.

Durante su estancia en la UCI (siete a ocho días) al paciente "estereotipo" se le realizan una serie de medidas establecidas en un protocolo de forma rutinaria:

- ❖ Retirada "precoz" de la ventilación mecánica (en menos de 24h).
- ❖ Cambio de catéteres venosos y retirada del catéter arterial en las primeras 24h de estancia en UCI.
- ❖ Se inicia dieta oral a las 36-48h.
- ❖ Se incorpora y sienta al paciente a las 48-72h.
- ❖ Se retiran drenajes subfrénicos en 48-72h, previa administración de analgésicos.



- ❖ Se retira sonda urinaria entre el 4º- 5º día.
- ❖ Se deja el drenaje subhepático hasta el 6º- 7º día.
- ❖ Cuidados habituales de la herida quirúrgica.

Además, todos los días se extraen analíticas por protocolo (bioquímica general, perfil hepático y hemograma con estudio de coagulación). Se efectúa radiología de tórax y una estrecha vigilancia microbiológica. Se practica seguimiento con eco-doppler ante cualquier hallazgo anormal de la analítica hepática o evento referido por el cirujano en la intervención. Los niveles de IMPs se extraen, también, de manera protocolizada. En el intento de encontrar la mejor personalización de pautas posológicas en el paciente se siguen 2 protocolos de inmunosupresión: (**Tabla 5**)

---

1.-INMUNOSUPRESIÓN BASAL TRIPLE: Anticalcineurínico + MMF + esteroides que se retiran en el tercer mes, el MMF se sustituye por azatioprina en caso de Hepatitis autoinmune.

2.-SECUENCIAL/CUÁDRUPLE: Anti-CD25 (p.ej: daclizumab) + MMF + esteroides y anticalcineurínico introducido a dosis bajas en el quinto ó séptimo día.

---

*Tabla 5. Protocolos de inmunosupresión en TxH.*

Por último, se hace estudio con contraste de la vía biliar a través del tubo de Kehr al 5º- 6º día y tras descartar la presencia de obstrucción y/o fuga se pinza el tubo, retirándose al día siguiente el drenaje subhepático que sirve de "testigo" para diagnosticar la aparición de fuga biliar.

Como se apuntó previamente, en este periodo inmediato postrasplante se presta especial atención al control de las posibles complicaciones que puedan aparecer, con frecuencia múltiples y de diversa índole: (25)

#### **A) Complicaciones cardiovasculares.**

- .- Hipotensión con dependencia de fármacos vasoactivos.
- .- Hipertensión arterial (HT-A) con tratamiento más de 24h.

- .- Arritmias ventriculares graves por trastornos hidroelectrolíticos.
- .- Edema pulmonar cardiogénico/sobrecarga de volumen.

### **B) Complicaciones Respiratorias.**

- .- Episodio de tromboembolismo pulmonar/trombosis venosa profunda (TEP/TVP)
- .- Neumotorax.
- .- Neumonía / Atelectasias.
- .- Síndrome de distrés respiratorio agudo. (ARDS)
- .- Hipoxemia secundaria a síndrome hepatopulmonar o hipertensión portopulmonar.
- .- Derrame pleural.

### **C) Complicaciones renales y metabólicas.**

- .- Nefrotoxicidad por fármacos.
- .- Necrosis tubular-disfunción renal diuresis conservada, o no.
- .- Hipercalemia.
- .- Hiponatremia.
- .- Hiperglucemia.
- .- Infección urinaria.

### **D) Complicaciones abdominales.**

- .- Sangrado inicial importante.
- .- Reacción pancreática.
- .- Íleo prolongado (>72h) o Diarrea severa.
- .- Hemorragia digestiva.
- .- Infección de herida quirúrgica.
- .- Simple seroma o infección con cierre diferido o con drenaje de la misma.
- .- Absceso intracavitario-Peritonitis.
- .- Colangitis.

### **E) Complicaciones del Injerto.**

- .- Disfunción primaria del injerto.
- .- Complicaciones vasculares.
- .- Complicaciones biliares precoces.
- .- Rechazo celular.
- .- Hepatotoxicidad.

## **F) Complicaciones neurológicas y hematológicas**

- .- Neurológicas leves: Desorientación temporoespacial, agitación psicomotriz, temblor, cefaleas y/o neuropatías periféricas.
- .- Neurológicas graves: Crisis convulsivas, encefalopatía severa y coma.
- .- Anemia: Hemoglobina (Hb) <10g/dL a las dos semanas del postoperatorio.
- .- Plaquetopenia: < 60.000 células/mm<sup>3</sup> a las dos semanas del postoperatorio.
- .- Leucopenia: <3000 células/mm<sup>3</sup> a las dos semanas del postoperatorio.

## **G) Otras**

- .- Bacteriemias por cáteter.
- .- Infecciones fúngicas/virales(Citomegalovirus(CMV)/Herpesvirus).

Durante la estancia del paciente en la UCI, la aparición de estas complicaciones necesita el soporte en todo momento del laboratorio. Se busca lograr conseguir un enfoque agresivo en el diagnóstico y manejo que evite empeorar los resultados de supervivencia del injerto y del paciente (26-27).

Es evidente que la particularidad de ser un paciente inmunodeprimido va a dar a las complicaciones infecciosas una característica especial. (28-30) La comparación asimétrica de los resultados de los años 80 con los actuales permite observar la reducción de la mortalidad relacionada con las infecciones en casi un 50%, sin embargo, su frecuencia sigue siendo muy elevada en el postoperatorio inmediato de estos pacientes siendo las infecciones por hongos las de mayor mortalidad.

Otra complicación específica del postrasplante inmediato, a seguir en detalle, es la disfunción primaria del injerto (DPI) que se define como la presencia de insuficiencia hepática en la primera semana del trasplante sin que concurren mecanismos inmunes, vasculares o complicaciones biliares. Su incidencia es muy variable por la falta de acuerdo sobre su definición, siendo lo habitual entre un 2-10%. Su impacto pronóstico es alto pues es la principal causa de muerte o retrasplante en período precoz del postoperatorio y no afecta únicamente a la supervivencia del injerto y

paciente a corto plazo sino que también influye en el pronóstico a largo plazo. (31)

Hoy día, el rechazo celular agudo ,gracias a los nuevos regímenes inmunosupresores, ha pasado a un segundo plano de interés en este periodo de inducción del trasplante. Sin embargo, no hace muchos años el porcentaje de receptores de TxH que sufrían rechazo celular agudo era motivo de gran preocupación, definido como una o más reacciones inflamatorias que afectan a los conductos biliares interlobulares y endotelio vascular que aparece entre el quinto y decimocuarto día de evolución y se diagnostica por el cambio de aspecto de la bilis drenada por el tubo de kher, que pierde consistencia mucinosa y su coloración habitual, además se produce el desarrollo de un patrón progresivo de colestasis. (32)

Con este panorama, y para progresar más en el manejo del paciente en la fase de inducción del trasplante es obvio la necesidad, en el terreno de la inmunosupresión, de optimizar los nuevos regímenes de combinación mediante la mejora de la monitorización de sus niveles plasmáticos para garantizar la calidad total de los cuidados, una mejor utilización de los recursos, y en definitiva, una mejor calidad de vida para el paciente. (33)

## **1.2. TRASPLANTE CARDÍACO**

Desde el año 1967, cuando se realizó el primer trasplante de corazón (TxC) en el Groote-Schuur-Hospital en Sudáfrica se dispone de una alternativa terapéutica para los pacientes con ICC terminal sin otras posibilidades de tratamiento médico-quirúrgico convencional. (34). El TxC supone un cambio drástico en las expectativas de vida de estos pacientes, ya que oferta una supervivencia superior al 65% a los 10 años para un grupo de enfermos en los que se espera una supervivencia inferior a un año al establecerse la indicación del trasplante. (35)

En España, el primer TxC con éxito se realizó en mayo de 1984, desde entonces, el número de procedimientos ha ido aumentando progresivamente hasta llegar, en los últimos años, a constatar un estancamiento debido, entre otros factores, a la falta de disponibilidad de órganos y al incremento del tratamiento farmacológico de pacientes seleccionados con ICC por cardiopatía dilatada. (36)

### 1.2.1. Indicaciones de Trasplante Cardíaco

Desde los primeros trasplantes, la selección de pacientes ha variado de forma importante ampliándose las indicaciones y siendo menos restrictivos en las contraindicaciones, de forma que hoy día se valora fundamentalmente los factores de riesgo (FR) del paciente y las condiciones que aumentan su morbimortalidad. (37) En grandes líneas, continúan siendo pacientes con ICa grado III/IV de la NYHA (**Tabla 6**), riesgo de muerte súbita, ausencia de respuesta al tratamiento médico máximo o cirugía convencional y con una expectativa de vida inferior al año.

<b>Clase I</b>	<b>No hay limitaciones. La actividad física habitual no produce fatiga excesiva, disnea ni palpitaciones.</b>
<b>Clase II</b>	<i>Limitación ligera de la actividad física. No síntomas en reposo. La actividad física habitual produce fatiga, disnea, palpitaciones o angina.</i>
<b>Clase III</b>	<b>Limitación notable de la actividad física. Aunque en reposo no hay síntomas, éstos se manifiestan con niveles bajos de actividad física.</b>
<b>Clase IV</b>	<i>Incapacidad de llevar a cabo ninguna actividad en ausencia de síntomas. Estos pueden darse incluso en reposo.</i>

**Tabla 6. Clasificación funcional (CF) de pacientes con Insuficiencia Cardíaca según la New York Heart Association.**

Las indicaciones actuales son las generales de trasplante aceptadas desde 1992 en la vigésimocuarta “Bethesda Conference Cardiac Transplantation”. (38-39) Por lo tanto, las indicaciones de TxC condicionadas por la severidad de la ICC después de un tratamiento óptimo son:

#### A.- Aceptadas

- 1.- Consumo máximo de oxígeno < 10 mL/kg/min alcanzando el umbral de metabolismo anaerobio.
- 2.- ICC Clase IV (NYHA).
- 3.- Historia de hospitalizaciones recurrentes por ICC severa.
- 4.- Isquemia miocárdica severa que limita actividades de rutina diaria y no susceptible de revascularización con cirugía/angioplastia coronaria percutánea (ACTP) y con fracción de eyección (FE) < 20%.
- 5.- Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes refractarias a todas las terapias aceptadas.

## **B.- Probables**

- 1.- Consumo máximo de oxígeno < 14 mL/kg/min y gran limitación en actividades de la vida diaria.
- 2.- Clase III-IV de la NYHA.
- 3.- Hospitalizaciones frecuentes por ICC con inestabilidad en balance de líquidos y función renal pese al seguimiento de la dieta y tratamiento que incluye diuréticos, restricción de sal y monitorización del peso corporal.
- 4.- Isquemia recurrente inestable no susceptible de revascularización con cirugía/ACTP con FE < 30%.

## **C.-Inadecuadas como único criterio**

- 1.- FE < 20% aislada.
- 2.- Historia de episodio aislado de ICC en clase funcional (CF) III-IV NYHA, manteniendo posteriormente una CF I-II.
- 3.- Angina esfuerzo estable con FE > 20%.
- 4.- Historia previa de arritmias ventriculares.
- 5.- Consumo máximo de oxígeno > 14 mL/kg/min sin otra indicación.

Especificando más datos analíticos, hemodinámicos y clínicos se puede indicar el trasplante en otras condiciones. Como las indicaciones previas son muy generales, en el protocolo del “Virgen del Rocío” se estimó oportuno realizar las siguientes especificaciones:

1.- En pacientes con **Cardiopatía isquémica** se considera indicado el TxC en los pacientes con isquemia miocárdica severa que limita las actividades de rutina diaria del paciente o isquemia recurrente inestable siempre que no existan otras posibilidades de tratamientos convencionales de revascularización quirúrgica o ACTP. Se debe valorar la anatomía favorable desde el punto de vista de la revascularización y la viabilidad miocárdica.

2.- En pacientes con **Miocardopatía dilatada de etiología no isquémica**, que junto a la Cardiopatía Isquémica alcanzan casi el 75% de las indicaciones de TxC, se pueden contemplar:

2a.- **Miocardopatía de reciente comienzo:** Una corta duración de los síntomas de ICC (6-12 m) está asociada a una mayor probabilidad de alivio espontáneo, pero también requiere vigilancia cuidadosa y terapia médica agresiva porque su mortalidad precoz es elevada. Así, si la condición clínica se deteriora, estos pacientes deben incluirse en la lista de espera.

2b.- **Miocardopatía dilatada evolucionada:** La indicación de TxC se da en ICC grave refractaria tanto al tratamiento quirúrgico como al tratamiento médico convencional.

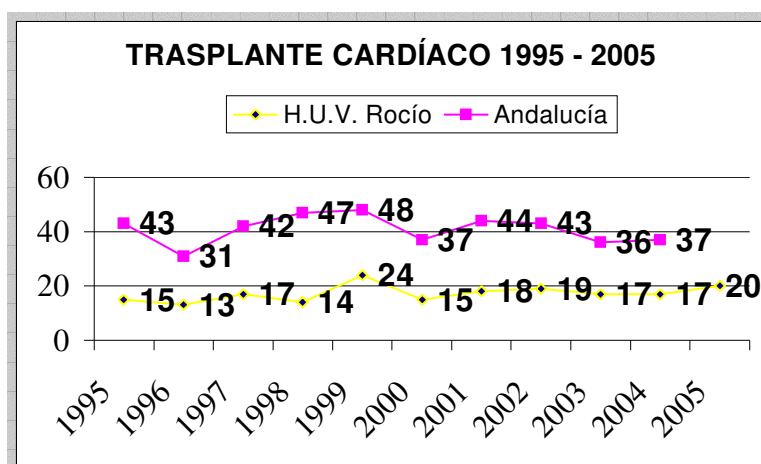
-CF IV NYHA.

-CF III: ingresos hospitalarios repetidos por progresión de síntomas, deterioro inicial de la función renal o hepática, FR asociados a mortalidad, arritmias ventriculares malignas, como ejemplos significativos.

3.- En pacientes con **Valvulopatías severas:** Debe evaluarse la posibilidad de reemplazo valvular o procedimiento de reparación y el riesgo-beneficio de esta terapia con respecto al trasplante.

### 1.2.2. Trasplante Cardíaco en Sevilla

El programa de TxC del Hospital "Virgen del Rocío" de Sevilla cumple este año su decimoquinto aniversario. Desde el 6 de Enero de 1991, fecha del primer trasplante, la actividad trasplantadora ha ido aumentando de manera progresiva estabilizándose en torno a unos 16-20 trasplantes por año. (**Figura 2**)



*Figura 2. Actividad de Trasplante Cardíaco en Andalucía y en Sevilla.*

En el análisis de resultados de este programa de trasplante, se ha observado como se ha pasado de un “paciente tipo” joven, sin enfermedades asociadas ni FR, a pacientes con más edad, abundantes FR coronario, con cardiopatía isquémica terminal intervenida previamente, o con cardiopatías congénitas donde se realizó cirugía paliativa hace años y actualmente se presentan en edades adultas con la única opción del trasplante. (40-41)

La técnica de elección para el diagnóstico del rechazo agudo, así como para el control seriado del manejo de los IMPs en el TxC, es hoy la biopsia endomiocárdica percutánea transvenosa, (42-43) este procedimiento es clínicamente seguro y consiste en la obtención de muestras de músculo cardíaco. En agosto de 1990, para aunar criterios la Sociedad Internacional para el TxC definió los criterios morfológicos que en adelante deberían seguirse para clasificar el rechazo agudo:

<b>Grado 0</b>	<b>No evidencia de rechazo</b>	<i>Miocardio normal.</i>
<b>Grado 1A</b>	<b>Rechazo agudo focal leve</b>	Foco de grandes linfocitos de localización perivascular o intersticial sin que exista daño en los miocitos.
<b>Grado 1B</b>	<b>Rechazo agudo difuso leve</b>	<i>De características similares al Grado 1A, pero más extendida, con carácter difuso.</i>
<b>Grado 2</b>	<b>Rechazo agudo focal moderado</b>	Presencia de focos de necrosis miocítica, infiltración de grandes linfocitos, con o sin eosinófilos. Debe existir distorsión de la arquitectura.
<b>Grado 3A</b>	<b>Rechazo agudo multifocal moderado</b>	<i>Lesiones similares a las anteriores, pero mayor cuantía y con carácter multifocal.</i>
<b>Grado 3B</b>	<b>Rechazo agudo difuso severo, borderline</b>	Proceso inflamatorio difuso en varias muestras. Focos de infiltrado inflamatorio agresivo con grandes linfocitos, eosinófilos y algún neutrófilo. Necrosis miocítica. No es habitual hemorragia.
<b>Grado 4</b>	<b>Rechazo agudo severo</b>	<i>El infiltrado es polimorfo difuso y agresivo. Incluye linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. Siempre hay necrosis miocítica Y a menudo también edema y hemorragia.</i>

**Tabla 7. Gradación del rechazo del injerto cardíaco.**



Las propuestas generales de manejo del paciente trasplantado de corazón tienen como objetivos básicos el control del rechazo, tanto agudo como crónico, la minimización de los efectos secundarios de los IMPs, la mejor puesta en marcha del proceso del trasplante y la reintegración del paciente en la sociedad. Por ende, los principales retos en el corto plazo tras el trasplante son el manejo del rechazo y la infección y a largo plazo el manejo de la vasculopatía crónica del injerto y las neoplasias (44). Además, y al igual que en TxH, se ha señalado el TxC como "proceso" de atención al paciente con enfermedad cardíaca grave cuya única terapéutica es el TxC, su definición funcional es: (45)

" Proceso Médico-Quirúrgico por el que un paciente afecto de enfermedad cardíaca crónica o aguda avanzada es evaluado e incluido en lista de espera para sustituir su corazón enfermo por un corazón de donante cadáver mediante la valoración y aceptación del donante, trasplante y seguimiento de manera continua para normalizar su función cardíaca, aumentar su supervivencia y mejorar su calidad de vida."

Según el esquema del proceso, en el cuadro inferior, los estudios en el postoperatorio inmediato reclutan a los pacientes en los subprocesos 6 y 7.

- 
- (1) Evaluación inicial.
  - (2) Inclusión, seguimiento y gestión de la lista de espera.
  - (3) Seguimiento del paciente crítico en código 0.
  - (4) Evaluación del donante y proceso de donación.
  - (5) Hospitalización del paciente tras la aceptación del donante y acto quirúrgico.
  - (6) Postoperatorio inmediato tras el trasplante.**
  - (7) Hospitalización en planta.**
  - (8) Seguimiento extrahospitalario.
- 

### **1.2.3. Postoperatorio inmediato del Trasplante Cardíaco**

El "Virgen del Rocío" sigue el siguiente protocolo de seguimiento del paciente cardíaco en el postrasplante inmediato: (46) Previo a la llegada a UCI del paciente se recibe información desde el quirófano (datos básicos, necesidad de fármacos vasoactivos, problemas en quirófano, etc). Una vez que el paciente ingresa en UCI se observan una serie de medidas generales

de manejo del paciente, entre las cuales se destaca la toma de muestras de sangre para bioquímica general, gasometría, hemograma y estudio de coagulación. Asimismo, se administran una serie de fármacos:

- Fluidoterapia: Cristaloides y hemoderivados.
- Fármacos vasoactivos: Aleudrina.
- Sedación y analgesia: Midazolam o propofol y narcóticos ( morfina).
- Control de glucemia y potasio.
- Profilaxis antibiótica: Cefazolina IV.

Si se clasifican estas actividades según el tiempo, **en las primeras 24h**, se inicia dieta, control de glucemia, muestras para bioquímica, gasometría y hemograma, mantenimiento con fármacos vasoactivos iniciándose también, en este momento, el tratamiento con IMPs, que como ejemplo de protocolo de gran uso en los últimos años presenta a:

A) Cuádruple terapia secuencial:

- **Daclizumab** se administra, en las primeras 6h de evolución del TxC, en infusión IV de 15 minutos en 5 dosis de 1mg/kg con un intervalo de 2 semanas entre dosis.
- **MMF** en las primeras 12h (2g/día).
- **Tac** se suele iniciar al tercer día (0.0375 mg/kg/12h).
- **Esteroides** se mantienen durante varios meses a bajas dosis.

Otros fármacos que se administran son protectores gástricos, profilaxis para hongos y virus, diuréticos, laxantes, tranquilizantes y promotores de la motilidad gástrica. **A partir de las primeras 24 horas** el paciente recibe dieta personalizada a demanda con restricción si el paciente tiene hiperglucemia descontrolada, fracaso renal o edemas generalizados y se valora la utilización de suplementos. Se inicia profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y se va retirando progresivamente la analgesia con narcóticos y los fármacos vasoactivos (excepto la aleudrina, se retira progresivamente al cuarto o quinto día). En el **tercero y séptimo día** se extraen muestras para cultivo de orina, sangre, esputo y herida quirúrgica, también en el séptimo día se realiza la antigenemia para CMV y control de infecciones fúngicas en pacientes de alto riesgo. **Entre el séptimo y décimocuarto día** se practica la primera biopsia endomiocárdica que ayuda a la monitorizar el RI.

El rechazo es un proceso complejo de tipo inmunológico que resulta del reconocimiento de las moléculas HLA presentes en las células del órgano donante por parte del sistema inmune del individuo receptor (47), estas biopsias protocolizadas se diseñan teniendo en cuenta que la mayor parte de los rechazos agudos se producen en los primeros 6 meses, después los controles se hacen con menor frecuencia.

La profilaxis y el tratamiento de la infección por CMV, Legionella, Aspergillus y Pneumocystis en el postoperatorio aparecen como el otro reto de esta fase inmediata postrasplante. En este punto, es importante recalcar que la DPI cardíaca, causa frecuente de mortalidad precoz en el paciente trasplantado, está determinada por la presencia precoz de dilatación aguda, isquemia y disminución severa de la contractilidad del injerto, y tiene una etiología multifactorial (rechazo agudo o hiperagudo, inadecuada preservación del órgano, muerte encefálica del donante, tiempo de isquemia, factores donante-receptor, etc). (48)

Finalmente, y coincidiendo con las apreciaciones sobre el TxH, el aumento del conocimiento sobre el comportamiento farmacocinético de los fármacos IMPs en la etapa de inducción del TxC se ha señalado como una vía de investigación a seguir para mejorar el manejo del paciente en la UCI.

### **1.3. INMUNOSUPRESORES EN EL TRASPLANTE.**

En los inicios de la medicina del trasplante, y como se señaló al comienzo, la prevención del RI fue el principal reto de la investigación con IMPs, siendo objetivos secundarios el control de sus efectos secundarios y las complicaciones del estado inmunodeficiencia generado. (49) En la actualidad, este enfoque ha cambiado debido a una revolución terapéutica motivado por la comercialización de nuevos fármacos y el uso de nuevas pautas de inmunosupresión individualizadas en cada paciente trasplantado. (50)

Ahora, además de buscar el bloqueo de la respuesta inmune del huésped contra el injerto se intenta reducir al mínimo la toxicidad de estos medicamentos en el largo plazo y las complicaciones del estado de inmunodeficiencia que producen. Se busca conseguir el mejor ajuste de dosis que garantice una inmunosupresión adecuada y el mínimo riesgo de aparición de efectos adversos en el paciente. (51-52)

### 1.3.1. Clasificación farmacológica de inmunosupresores

Recientemente, la investigación en farmacología ha proporcionado nuevos IMPs, por una parte derivados citostáticos más selectivos y, por otra, anticuerpos dirigidos específicamente contra moléculas con un papel esencial en la respuesta inmune. Estos y otros avances han contribuido, entre otros factores, a la consolidación de los trasplantes como alternativa terapéutica en muchas enfermedades. (53-54)

La clasificación de los clásicos y nuevos fármacos IMPs, de acuerdo a su mecanismo de acción es la siguiente: (55)

#### A) Fármacos de "pequeña molécula":

□ Glucocorticosteroides.

□ Fármacos que se unen a las inmunofilinas:

- inhibidores de la calcineurina: **CICLOSPORINA Y TACROLIMUS.**

□ Diana para los inhibidores de la rapamicina (TOR):  
**SIROLIMUS Y EVEROLIMUS.**

□ Inhibidores de la síntesis de novo de nucléotidos:

-síntesis de las purinas: Inhibidores de la inosin-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH): **ÁCIDO MICOFENÓLICO, MICOFENOLATO MOFETILO, ERLB Y MIZORIBINE.**

-síntesis de las pirimidinas: Inhibidores de la dihidroorotato dehidrogenasa: **BREQUINAR**, familia de las malonotrilamidas: **LEFLUNOMIDA Y DERIVADOS (FK 778).**

□ Antimetabolitos: **AZATIOPRINA, CICLOFOSFAMIDA, DEOXISPERGUALINA Y DERIVADOS.**

□ Sobre la ubicación de linfocitos: **FTY720.**

#### B) Fármacos basados en proteínas:

➤ Anticuerpos contra proteínas inmunes: **GLOBULINA ANTILINFOCITARIA POLICLONAL.**

- **Anticuerpos monoclonales de ratón:** Anticuerpos monoclonales anti CD-52 (**ALENTUZUMAB**) y anti CD-25 humanizados (**DACLIZUMAB**) y quiméricos de ratón (**BASILIXIMAB**).
- **Proteínas de fusión:** **INMUNOTOXINA ANTI-CD3.**
- **Ligandos solubilizados:** **RECEPTOR DEL INTERFERÓN-GAMMA.**
- **Péptidos de síntesis.**
- **Oligonucléotidos:** **ANTISENTIDO CONTRA ICAM-I.**

### 1.3.2. Tipos de terapia inmunosupresora

En nuestros días, todavía no existe consenso sobre cuál es el mejor régimen inmunosupresor para prevenir el rechazo y prolongar la supervivencia del injerto, por lo que juega un papel clave la evidencia científica obtenida de los distintos estudios experimentales que acontece en las investigaciones sobre trasplantes. (56) Se considera la posibilidad de estratificar el tratamiento inmunosupresor en 3 fases diferentes:

- 1.- Fase inducción.
- 2.- Fase mantenimiento crónico.
- 3.- Tratamiento de rescate para episodios de rechazo agudo.

#### 1.3.2.1. Terapia citolítica de inducción

Se usa en la primera fase del trasplante cuando la respuesta inmune es máxima y cuando se producen la mayoría de los rechazos, en este periodo se precisa una mayor inmunosupresión. (57) Hace ya dos décadas desde que se aceptó el OKT3 como tratamiento de inducción, (58) con su uso se buscó lograr el bloqueo inmunológico completo en los primeros días del trasplante. A pesar de la extensa experiencia con este fármaco los resultados publicados no han sido concluyentes limitando su uso a la profilaxis precoz del rechazo. En estos últimos años han aparecido nuevos fármacos que pueden ser utilizados como tratamiento de inducción y que parecen presentar un perfil óptimo de seguridad y eficacia y un menor número de efectos indeseables, en su desarrollo se han utilizado técnicas de ingeniería genética que han permitido la obtención de anticuerpos

mixtos que han demostrado, en varios ensayos, (59) un descenso en las tasas de rechazo y en el número y gravedad de efectos adversos sin aumentar las infecciones y procesos neoforativos. Los 2 ejemplos usados en nuestros protocolos son: Daclizumab (**Zenapax®**) y Basiliximab (**Simulect®**).

### 1.3.2.2. Inmunosupresión de mantenimiento

En el tratamiento crónico del trasplantado se busca una combinación de IMPs que mantenga un efecto favorable sobre la viabilidad del injerto con ausencia de rechazos significativos, con lo cual se mejora la supervivencia y se logra disminuir el rechazo crónico o enfermedad vascular del injerto. (60) Las combinaciones más utilizadas incluyen esteroides a dosis bajas, anticalcineurínicos y un agente antiproliferativo (MMF), cada uno de estos fármacos a dosis bajas actúan en varios puntos, simultáneamente, consiguiendo un perfil de seguridad global con pocos efectos secundarios y un efecto inmunosupresor general potente.

Los **GLUCOCORTICOIDES** es un grupo de fármacos que se introdujo en los protocolos de inmunosupresión a principio de los años sesenta utilizados en la mayoría de regímenes de mantenimiento. Tienen un doble papel, profiláctico y terapéutico en el trasplante de órganos, pues son útiles en la prevención del rechazo y de la enfermedad del injerto contra el huésped. Sin embargo, debido a las complicaciones asociadas en su empleo crónico, en muchos protocolos se plantea su suspensión a partir de los 6-8 meses del trasplante. (61) La pauta posológica en TxC en el “Virgen del Rocío”, a modo de ejemplo, se estratifica en función de su uso, así en: (62)

- 1- **Fase de inducción:** bolo intraoperatorio de metilprednisolona 500-1000 mg IV, y en las primeras 24 h en la UCI metiprednisolona 3 dosis de 125 mg IV. A partir del segundo día y hasta el primer mes, prednisona 0.15 mg/kg/día VO.
- 2- **Fase de mantenimiento crónico:** Segundo mes, prednisona 0.10 mg/kg/día VO. Tercer mes prednisona 0.05 mg/kg/ día VO. Cuarto a sexto mes, prednisona 0.05 mg/kg/ día VO a días alternos. A partir del sexto mes retirada de esteroides.

3- **Tratamiento de los episodios de rechazo agudo:** En rechazos ligeros sin repercusión hemodinámica se optimiza la dosis. En el rechazo moderado 3A, si no existe afectación hemodinámica 500-250 mg metilprednisolona IV 3 días en los tres primeros meses y posteriormente a estos primeros tres meses, prednisona 120 mg/día VO durante tres días con descenso progresivo. En el rechazo grave 3A con compromiso hemodinámico 3B ó 4, se administran dosis IV más altas asociadas a anticuerpos monoclonales.

Por su parte, los **INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA** (Tac y CsA), son medicamentos que se unen e inhiben a la calcineurin-proteín-fosfatasa impidiendo que se transformen factores activadores de la transcripción como el NF- $\kappa$ B, miembro de la familia de los factores nucleares de activación de las células T, responsable de la activación de los genes productores de citoquinas inducidas por calcio. (63) En ocasiones, su uso conlleva la aparición de múltiples efectos secundarios, como principal ejemplo se registra la nefrotoxicidad, la reducción de dosis o la retirada de estos fármacos es una alternativa para pacientes que no pueden seguir con ellos por motivos cosméticos o metabólicos, hoy día, se plantean regímenes de ahorro de anticalcineurínicos, sustituyéndose por sirolimus/everolimus (**Rapamune®/Certican®**) y otros regímenes de conversión de CsA a MMF. (64) Las dosis de anticalcineurínicos deben ser establecidas individualmente para cada caso, siendo necesaria una estricta monitorización para obtener un óptimo rendimiento del medicamento y minimizar en lo posible los efectos no deseados, pues no se puede predecir la concentración sanguínea según la dosis recibida y por sus estrechas ventanas terapéuticas.

El uso de la **CsA** se estratifica en dos fases diferentes en TxC: 1- fase de inducción y 2- fase de mantenimiento crónico:

1- Se administra por VO (**Sandimmun Neoral®**) a dosis inicial de 6-8 mg/kg/día, pero su absorción es muy variable así como su metabolismo hepático, con grandes variaciones inter e intraindividuales, debiendo ajustar la dosis según los niveles en sangre. Se comienza con tratamiento oral al 2º-4º día estando el paciente estable, sin fármacos vasoactivos, con creatinina < 2.6 mg/dL, sin alteraciones metabólicas severas y sin fallo derecho severo. Si existen estas condiciones se mantiene al paciente con la terapia citolítica de inducción y se retrasa el inicio de la CsA. La dosis diaria se reparte en dos tomas y se ajusta según niveles. En el **primer mes** se deben mantener niveles valle **C<sub>min</sub> entre 250-400 ng/mL**.

- 3- Desde el **primer mes hasta los 6 meses** se deben mantener niveles valle, C0 o **Cmin entre 200-350 ng/mL. De 100-300 ng/mL desde los 6 meses hasta el año** y de **100-150 ng/mL** después del primer año. Actualmente, algunos laboratorios miden los niveles pico a las dos horas (C2) de la ingesta del fármaco, estos niveles C2 o Cmax parecen relacionarse mejor con la eficacia del fármaco, aunque, todavía hoy no están ajustados cuales son los niveles óptimos en TxC.

Los resultados iniciales de los ensayos clínicos proponen un rango inicial de CsA Neoral a las 2 horas de su administración de 1200 a 1400 ng/mL como margen adecuado para conseguir un bajo porcentaje de rechazo sin incrementar el porcentaje de pacientes que van a sufrir disfunción renal. Además las dosis de CsA se ajustan según los rechazos, efectos secundarios, aparición de infecciones, alteraciones metabólicas, etc.

Con el **Tac (Prograf®)**: Se puede comenzar la administración a las 48-72h del trasplante una vez realizada la terapia de inducción. Si la función renal no es adecuada con Crs > 2.5 mg/dL se retrasa el comienzo del tratamiento. Inicialmente la dosis se ajusta según el peso, la dosis media actual inicial para pacientes que reciben terapia de inducción con anticuerpos monoclonales mixtos es de 0.075-0.10 mg/kg/día dividida en dos dosis. En pacientes sin terapia de inducción "agresiva" la dosis puede ser mayor, posteriormente, la dosis se ajusta según los niveles "valle" del fármaco que se corresponden bien con las dosis óptimas sin necesidad de hacer niveles pico o máximos. Con tratamiento de inducción de daclizumab los niveles durante el primer año se mantienen entre **8-10 ng/mL**. La dosis no debe exceder los 0.4 mg/kg/día. Los niveles habituales y los que se mantenían con el tratamiento estándar de inducción con muromonab eran de: (65)

- **Hasta los 3 meses** niveles **15-20 ng/mL**.
- **De 3-6 meses** niveles de **10-15 ng/mL**.
- **De 6 meses a 1 año** niveles de **5-10 ng/mL**.
- **Posteriormente a 1 año** de **5 ng/mL** según los niveles previos de rechazo.

Por otro lado, en TxH, se siguen otros 2 protocolos con diferentes estrategias de uso de anticalcineurínicos: 1.-Inmunosupresión basal triple. 2.- Secuencial/cuádruple.



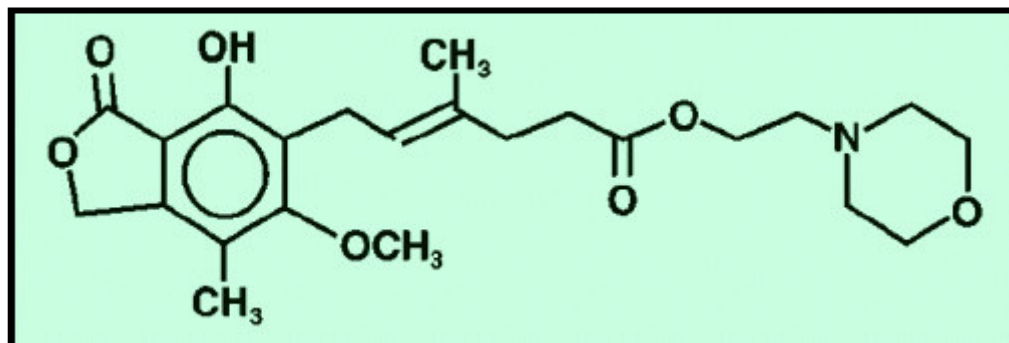
1.- Se persiguen niveles de **CsA** Neoral de **100-200 ng/mL** (niveles valle) y los pacientes candidatos son: diabéticos, con VHB, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune y en caso de donante subóptimo. Y para **Tac** niveles en sangre de **5-10 ng/mL** (niveles valle) y los pacientes candidatos son: hipertensos, con VHC, colangitis esclerosante primaria, hiperlipemia y/o hipercolesterolemia y menores de 45 años.

2.- Se introduce a dosis bajas en el quinto o séptimo día en población de riesgo definido. Los pacientes candidatos serán pacientes con insuficiencia renal pretrasplante, encefalopatía severa, antecedentes de neurotoxicidad grave y casos esporádicos de isquemia fría prolongada (>12 horas).

Para pasar de CsA a Tac se recomienda suspender el tratamiento entre 12-24h con una relación aproximada 40:1.

### 1.3.2.3. Micofenolato Mofetilo

MMF, es uno de los fármacos más utilizados en la terapia de mantenimiento, fue aprobado en EEUU en 1995 y en Europa en 1996 para su uso en la práctica clínica como medicamento inmunosupresor. Es un producto natural obtenido por fermentación de varias especies de *Penicillium*. Comercializado como **CellCept®** 250-500 mg, se desarrolló como MMF para mejorar su biodisponibilidad. Se considera un profármaco, éster 2-morfolinoetílico del ácido micofenólico, (**Figura 3**) que tiene que ser hidrolizado por las esterasas hepáticas para liberar el producto activo, el AMF. (66)



*Figura 3. Fórmula química MMF.*

Su interés inicial se basó en sus propiedades antineoplásicas, antibacterianas, antifúngicas y antivíricas, (67) después se comprobó su potencial como inmunodepresor en el trasplante de órganos. Se validó su uso en la clínica tras el análisis de resultados de tres estudios multicéntricos, doble-ciego y randomizados que demostraron como el régimen inmunosupresor compuesto por CsA, prednisona y MMF era productor de un significativo descenso en el número de rechazos agudos diagnosticados por biopsia tras trasplante renal alogénico. (8, 68-69)

### **1.3.2.3.1. Mecanismo de acción**

El AMF inhibe la proliferación de linfocitos T (LT) y B (LB) activados, que dependen de la vía de síntesis de novo de purinas, al inhibir específica y no competitivamente la IMPDH, (70) enzima que regula la síntesis de novo de los ribonucleótidos de guanina, no afectando a la síntesis de nucleótidos pirimidínicos. (71) A las concentraciones empleadas en clínica, es capaz de inhibir in vitro:

1. - La proliferación celular en el cultivo mixto de linfocitos, incluso añadiéndolo a las 72h de iniciar el cultivo.
2. - La respuesta proliferativa de LT y LB activados por mitógenos (en ausencia de Ag).
3. - La producción de citocinas por el LT 48h después de la estimulación por un superantígeno.
4. - Formación de inmunoglobulinas por los LB activados por una vía independiente del LT.
5. - La adhesión de linfocitos y monocitos a las células endoteliales, la glucosilación de las proteínas de adhesión. Además, acelera la diferenciación celular de la línea monocítica. (72)

### **1.3.2.3.2. Farmacocinética**

Tras su administración oral, el MMF se absorbe rápida y ampliamente alcanzándose un pico de concentración en la primera hora tras la dosis, a continuación se transforma en AMF, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. (73) La biodisponibilidad media del MMF por VO es del 94% en comparación con la del MMF IV que es del 100%.

El AMF está prácticamente en su totalidad en el compartimento plasmático (99.9%). La semivida biológica es de aproximadamente 11h.

A concentraciones clínicas relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97%, solamente la fracción libre del fármaco es la que es capaz de inhibir a la IMPDH (74). El AMF se metaboliza principalmente por la glucuroniltransferasa, para formar el glucurónido fenólico del AMF (GAMF) sin actividad farmacológica, el acilglucurónido (M-2) que es un metabolito activo in vitro y otros dos metabolitos inactivos M1 y M3. (75)

La mayor parte de la dosis administrada se excreta por orina en forma del GAMF. El resto del GAMF se excreta por vía biliar dando lugar a un ciclo enterohepático (CEH) que puede producir de nuevo AMF por acción de las glucuronidasas intestinales, observándose en algunos pacientes un 2º pico en la concentración plasmática a las 6-12h de su administración. (76) De manera general, la CEH de un fármaco puede prolongar su efecto farmacológico o de sus metabolitos.

#### **1.3.2.3.3. Dosificación y ajuste de dosis**

Se inicia con 1 g/día y a los 3-4 días se puede subir hasta 2-3 g/día, la dosis habitual es de 2g/día dividida en 2 dosis. En casos de peso corporal extremo o en niños la dosis recomendada es de 26 mg/kg/día, la dosis se ajusta posteriormente según la toxicidad medular y los efectos secundarios gastrointestinales o la aparición de infecciones (CMV). En caso de leucopenia ligera se puede disminuir la dosis y si la leucopenia es muy marcada se suspende el fármaco y reintroduce a los 10-15 días a una dosis menor, valorando la mielosupresión regularmente. En caso de molestias digestivas (diarreas) se puede repartir la misma dosis en tres tomas y si persisten las molestias gastrointestinales se puede reducir la dosis durante cuatro días. Cuando aparecen infecciones como las producidas por el CMV se debe reducir la dosis según la agresividad de la infección y el grado de rechazo que presente el paciente.

En el postoperatorio inmediato (3 primeros meses posteriores al trasplante), los pacientes presentan unos valores medios de ABC y Cmax de AMF entre un 30 y 50% más bajos en pacientes sometidos a trasplante renal o cardíaco en comparación con voluntarios sanos o frente a los trasplantados renales que se encuentran ya en una fase estable (3-6 meses posteriores al trasplante). (71)

En casos donde se registre una  $C_{max} > 10$  mcg/mL será recomendable un ajuste de dosis o repartir la dosis en varias tomas pues dichas concentraciones se correlacionan con aparición de efectos adversos de un modo evidente. Existe poca relación entre el ABC y la dosis recibida de MMF, sin embargo, el ABC en las primeras 12h se ha correlacionado con una mayor propensión al rechazo con un valor  $< 30$  mcg\*h/mL y con toxicidad si es  $> 60$  mcg\*h/mL. Por tanto, el objetivo deseado a día de hoy que asegura una correcta exposición al fármaco está entre 30 y 60 mcg\*h/mL. (77)

#### **1.3.2.3.4. Interacciones**

Se ha estudiado el posible desplazamiento por otros fármacos habituales en el tratamiento del paciente trasplantado y solamente se ha observado con salicilato sódico a dosis antiinflamatorias ( $> 250$  µg/mL), la absorción del MMF disminuyó tras la administración con antiácidos (78), con aciclovir se observaron concentraciones plasmáticas de GAMF más altas, con ganciclovir se observó un pequeño pero significativo descenso en el aclaramiento renal del fármaco. (79) Por el contrario, prednisona, digoxina, fenitoina, ranitidina, cimetidina, tolbutamida, heparina, warfarina, paracetamol, naproxeno e ibuprofeno no produjeron cambios en la fracción libre. (76)

Se deben conocer las formas de interacción con otros fármacos IMPs, como por ejemplo el caso de la CsA, que inhibe o dificulta el CEH del AMF a partir del GAMF (80) lo que genera concentraciones plasmáticas inferiores. Por su parte, el Tac aumenta su biodisponibilidad al inhibir la glucuronidación del AMF y produce concentraciones de AMF más altas en los pacientes tratados. (81) Además, los esteroides inducen la actividad de la enzima UDPGT y por tanto favorecen la metabolización del AMF, por lo que tras su retirada los niveles de AMF pueden elevarse. Estas situaciones deben ser tenidas en cuenta para garantizar la pauta más adecuada en cada tipo de paciente.

#### **1.3.2.3.5. Contraindicaciones y precauciones**

Como sucede con otras asociaciones de IMPs, los pacientes que reciben MMF como parte de un régimen inmunosupresor presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. (82)

Se debe recomendar a los pacientes con mayor riesgo de padecer cáncer de piel limitar las exposiciones a la luz solar y a la luz ultravioleta mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto. Además, se debe monitorizar de un modo especial la mielotoxicidad inducida por MMF realizando hemogramas completos, de un modo más frecuente en el primer mes.

#### 1.3.2.3.6. Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con MMF, asociadas a la administración en combinación con CsA y corticosteroides, tanto en los tres ensayos controlados de Fase III para la prevención del rechazo renal (991 pacientes tratados con MMF; total n= 1.483) como en el ensayo controlado de Fase III de TxC (Estudio MYCS 1864; 289 pacientes tratados con MMF total n= 578) fueron:

- **Mielotoxicidad:** Leucopenia, anemia, trombocitopenia.
- **Gastrointestinales:** Diarrea y vómitos.
- **Alteraciones electrolíticas:** Con una incidencia > 10%. Hiperpotasemia e hipopotasemia.
- **Otras:** Sepsis y, además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (Herpes virus, CMV).

### 1.4. MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS

La monitorización de concentraciones de fármacos es un sistema de control de la terapéutica y la forma habitual de llevar a la rutina clínica los conceptos de la farmacocinética, que se define como:

“Proceso de utilizar datos de concentración de fármacos en fluidos biológicos junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos”. (83)

El objetivo final, por consiguiente, es encontrar un balance entre la máxima eficacia y mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o individualización de la dosis guiado u orientado por la determinación analítica de las concentraciones de fármaco en un paciente. (84)

Últimamente, se ha avanzado mucho en el conocimiento del comportamiento farmacocinético, farmacodinámico y farmacogénético de muchos fármacos, hecho que está permitiendo la implantación progresiva de nuevas y mejores estrategias de monitorización basadas en la determinación de niveles séricos de fármacos y, al mismo tiempo, la eliminación de viejas incertidumbres en el médico prescriptor. (85)

#### 1.4.1. Necesidad clínica de la monitorización farmacocinética

En la práctica, la necesidad de monitorizar los niveles séricos de los fármacos es variable, pudiendo considerarse:

**\*Innecesaria** cuando las dosis no necesitan ser individualizadas o cuando la intensidad de la respuesta puede ser cuantificada clínicamente.

**\*\*Poco usual** cuando la concentración en suero no es predecible de acuerdo con la respuesta farmacológica.

**\*\*\*No muy utilizada** cuando la relación concentración-efecto permanece indefinida.

Por el contrario, **su uso está justificado** cuando:

- El rango o margen terapéutico de las concentraciones séricas ha sido establecido.
- Fármacos con un índice terapéutico pequeño, valoración clínica de la eficacia y/o toxicidad dificultosa o con acusada variabilidad en su comportamiento cinético.

Las actividades de Farmacocinética clínica, entendidas como parte de la práctica asistencial, contribuyen no solamente a la mejora en la calidad de vida y tratamiento de los pacientes y a la reducción de costes hospitalarios, sino, y lo que es más importante a la reducción de la mortalidad cuando se utilizan en poblaciones de pacientes críticos. (86)

#### 1.4.2. Concepto de margen terapéutico

Por lo tanto, y como se señaló antes, para que las concentraciones de un fármaco tengan utilidad en la clínica es siempre necesario que la relación existente entre concentraciones y efectos, tanto terapéuticos como tóxicos, sea conocida. Dicha relación puede adoptar diversas formas, (87) aunque generalmente adopta la forma de una curva sigmoidea, (88) de

modo, que al aumentar las concentraciones lo hacen los efectos terapéuticos hasta alcanzar un límite, por encima del cual no se consigue una mayor eficacia aunque se incremente la concentración.

Así, se denomina margen terapéutico al intervalo de concentraciones de un fármaco dentro del cual existe una alta probabilidad de conseguir la eficacia terapéutica con mínima toxicidad en la mayoría de los pacientes, conceptualmente el término margen terapéutico es un criterio estadístico que representa una combinación de curvas de probabilidad obtenidas a partir de estudios realizados en amplias poblaciones de pacientes.

Por lo tanto, alcanzar concentraciones dentro del margen terapéutico no garantiza que el 100% de los pacientes logre el efecto deseado o que ninguno manifieste toxicidad. En definitiva, el margen terapéutico no debe ser considerado en términos absolutos sino como una estimación inicial que sirve de referencia para orientar o controlar el tratamiento de cada paciente en particular.

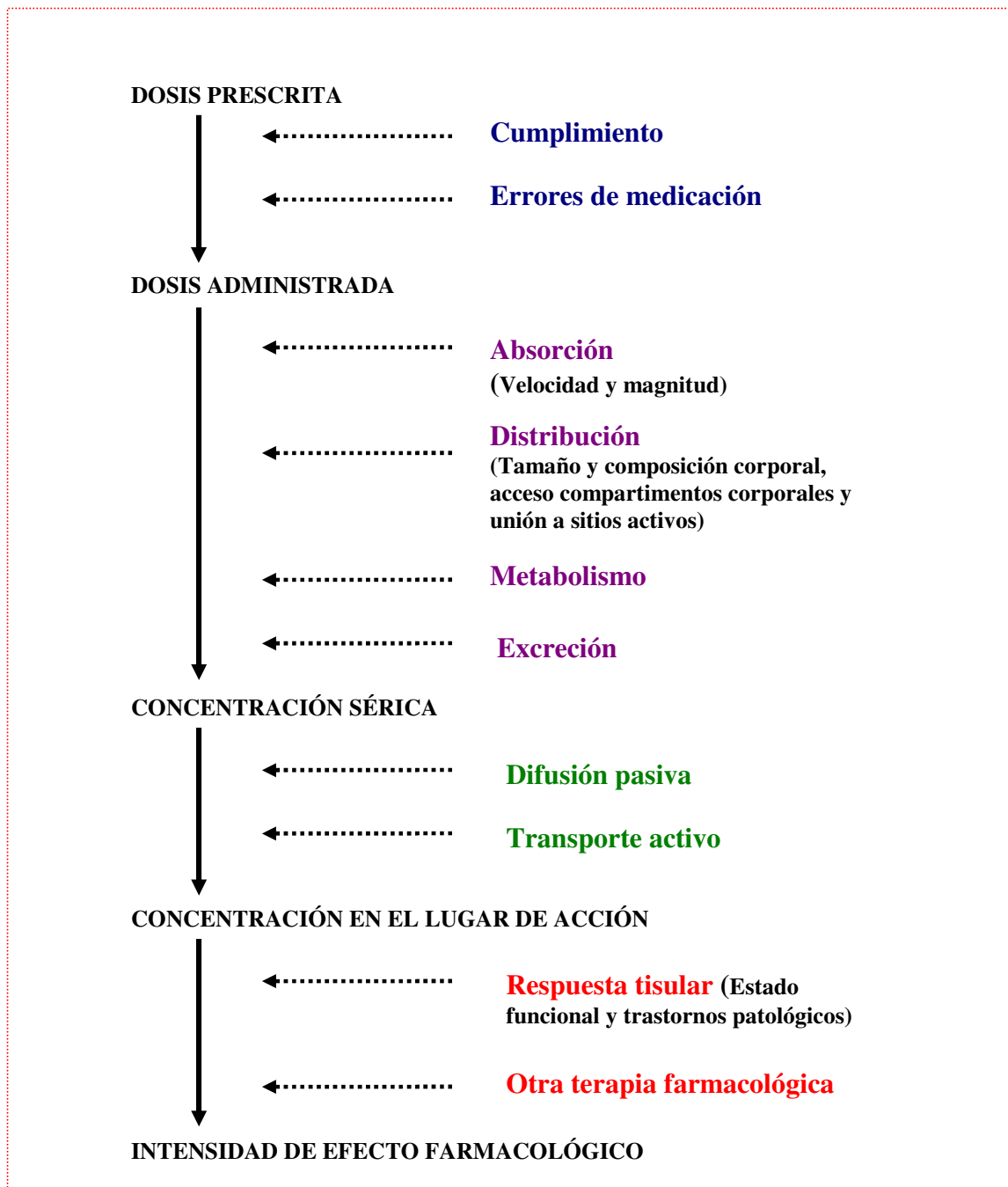
### **1.4.3. Programación de un régimen posológico**

Con frecuencia la respuesta observada tras la administración de una dosis fija de un fármaco a una población de pacientes es, difícil de prever siendo posible obtener efectos terapéuticos, ineficacia e incluso respuestas tóxicas en un porcentaje variable de pacientes. (89)

El éxito de un tratamiento farmacológico depende en gran medida del régimen posológico utilizado, pero la selección del mismo se ve dificultada por las variaciones o diferencias interindividuales en el perfil tanto farmacocinético, farmacodinámico como farmacogenético del fármaco.

La variabilidad en la respuesta farmacológica y clínica y la existencia de numerosas situaciones fisiopatológicas con una fuerte incidencia en el comportamiento cinético de los fármacos justifican la monitorización de los niveles séricos que va a ayudar a controlar esta variabilidad manteniendo dichos niveles en rango, lo que se consigue a costa de una mayor variabilidad posológica como consecuencia del proceso de individualización.

Los posibles factores que condicionan esta variabilidad se recogen en el cuadro siguiente: (**Figura 4**)



Con esta premisa, y conociendo que es habitual la selección de forma empírica del régimen posológico inicial para un paciente concreto de acuerdo a los datos clínicos, experiencia profesional y criterio del médico, se ha propuesto como alternativa, la elaboración de protocolos de monitorización según los diferentes métodos de medida o en función de las pautas posológicas, con estrategias de muestreo que se basan en características conocidas del fármaco, del paciente y de la enfermedad.



En el camino de la implantación de las nuevas propuestas de monitorización surgen con fuerza los métodos poblacionales, que han supuesto un notable avance al permitir identificar y cuantificar las características fisiopatológicas o de tratamiento en una población determinada de pacientes, lo que va a explicar, en gran medida, la variabilidad farmacocinética interindividual. (90)

A diferencia del concepto clásico de utilización del margen terapéutico estos métodos proponen su sustitución por el concepto de concentración diana a un tiempo específico ( $C_{min}$  o  $C_{max}$ ) necesaria para alcanzar en cada paciente individualizado, según sus características clínicas, la mejor relación entre la eficacia y toxicidad del fármaco. Éstas y otras nuevas propuestas, alientan la esperanza de lograr la tan deseada terapia inmunosupresora individualizada en cada paciente trasplantado, en este contexto ideal el rechazo y los efectos secundarios de los IMPs se reducen a tasas de incidencia muy bajas. (91-92)

## **1.5. DESARROLLO DE LA MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS**

Para el desarrollo adecuado de los programas de monitorización se han desarrollado en los hospitales los laboratorios de Farmacocinética Clínica, que tienen una fuerte proyección asistencial. En ellos, la monitorización de concentraciones séricas de fármacos consta de dos etapas:

- 1. Determinación de las concentraciones séricas.**
- 2. Interpretación de las concentraciones séricas.**

La fiabilidad de este esquema de trabajo depende, en primer lugar de la calidad de la información obtenida y, en segundo lugar, pero no menos importante, de la adecuada utilización de criterios farmacocinéticos. (84)

### **1.5.1. Determinación de las concentraciones séricas**

Un aspecto fundamental al iniciar un programa de monitorización de fármacos es conocer la disponibilidad de técnicas analíticas que permitan determinar las concentraciones séricas o plasmáticas de un amplio espectro de fármacos que cumplan con criterios de fiabilidad y pragmatismo, los factores relacionados con la metodología de la técnica.

La metodología analítica empleada puede tener un gran impacto en la calidad y alcance del laboratorio de monitorización. (93) En el laboratorio clínico se ha impuesto por su sencillez, rapidez y suficiente especificidad una técnica con fundamento bioquímico como es el enzimoimmunoensayo, aunque las técnicas susceptibles de ser utilizadas en la monitorización de fármacos son variadas (cromatográficas, biológicas, etc). Un aspecto importante a cumplir en la determinación de los niveles séricos de los fármacos es el de someter periódicamente la plataforma analítica a varios programas de control de la calidad, interno y externo, que garanticen la calidad de los resultados emitidos por la Sección de Monitorización. (94)

### **1.5.2. Interpretación de los resultados analíticos**

Esta etapa se constituye como la parte más importante de la monitorización y requiere considerar una serie de factores debido a que pueden influir y modificar considerablemente el significado clínico del dato de concentraciones séricas de un fármaco en un paciente determinado. Estos factores son:

- ◆ Características paciente, de su enfermedad y tratamiento recibido.
- ◆ Condiciones de muestreo.
- ◆ Utilización clínica del dato analítico.

Es esencial disponer de un margen terapéutico o concentración diana previamente definida, adaptados a la población a la cual pertenece el paciente. La aplicación sobre esta información de los conceptos de la Farmacocinética clínica constituye el paso posterior que permite la predicción de una dosis eficiente y la programación de unas pautas de dosificación adecuadas, utilizando un número de muestras de sangre limitado y generalmente un algoritmo de estimación bayesiana, asequible y disponible a través de software comercial para algunos fármacos en diferentes poblaciones de referencia. (95)

La obtención de la información clínica del paciente suele realizarse a través de impresos u hojas de petición específicas diseñadas a este fin que habitualmente no sólo permiten la recogida de datos, sino también la emisión de resultados.

### 1.5.2.1 Tiempos de muestreo

La selección apropiada de los tiempos de extracción de muestras resulta de importancia vital en esta etapa, ya que tiempos inapropiados no sólo constituyen un inconveniente para el paciente y ocasionan un gasto innecesario, sino que pueden condicionar las pautas de dosificación dando lugar a resultados de tratamiento indeseables, como la ausencia de eficacia o la presencia de toxicidad.

Ensayos clínicos realizados con el fármaco monitorizado deben sugerir o demostrar que existe una correlación entre los efectos clínicos y sus concentraciones séricas, para que las concentraciones séricas de un fármaco puedan ser correlacionadas con la respuesta clínica y resulten útiles desde un punto de vista farmacocinética. Estas concentraciones deben ser obtenidas de acuerdo a los siguientes criterios:

- 
- A) Una vez alcanzado el equilibrio de distribución del fármaco entre la sangre y el resto de los fluidos, órganos y tejidos a los cuales tiene capacidad de acceso.
  - B) *En situación de estado de equilibrio estacionario.*
  - C) El tiempo de muestreo dentro del intervalo posológico, debe corresponder con las concentraciones para las que exista una mayor correlación con la respuesta.
  - D) *El tiempo de muestreo puede depender de las razones clínicas que determinan la necesidad del análisis.*
- 

En el caso de los IMPs, antineoplásicos o algunos antibióticos, una o dos muestras no reflejan adecuadamente el grado de exposición del paciente al fármaco, prefiriéndose la estimación del ABC. Para ello se utilizan diferentes estrategias de optimización de tiempos de muestreo, una de ellas, con el fin de seleccionar el mínimo número de tiempos de muestreo y el tiempo al que han de ser obtenidos para conseguir una estimación aceptable del ABC, es el análisis de regresión múltiple paso a paso. Mediante este procedimiento estadístico se discrimina mejor la combinación de tiempos de muestreo, número de muestras y ABC. (96-97)

En resumen, es necesaria la selección previa de los tiempos de muestreo que garanticen y simplifiquen la interpretación farmacocinética y farmacodinámica de las concentraciones séricas de un fármaco. Dicha selección debe considerar, además de los criterios previamente

comentados, las características cinéticas del fármaco, la vía de administración y forma de dosificación utilizadas, e incluso el tipo de paciente o motivo que persigue la monitorización. No obstante, y puesto que las concentraciones de un fármaco en sangre varían en el tiempo, el factor crítico y esencial para la correcta interpretación de los resultados, es el conocimiento exacto y preciso del tiempo de obtención de las muestras en relación con la administración del fármaco.

### **1.5.2.2. Fluidos muestreados**

La utilización de las concentraciones de fármacos para optimizar los tratamientos farmacológicos, presupone obtener muestras del fluido biológico que se encuentre en equilibrio en el lugar de acción. Por ello, el fluido biológico generalmente utilizado en monitorización es plasma o suero obtenidos a partir de sangre venosa. Ya que los fármacos no se unen de forma significativa a las proteínas implicadas en la coagulación sanguínea, los términos concentración sérica y plasmática se consideran equivalentes.

Generalmente, las técnicas analíticas utilizadas en monitorización cuantifican la concentración total de fármaco en suero o plasma, siendo dicha concentración la suma de las fracciones de fármaco libre y unido a proteínas. Los efectos farmacológicos se asumen condicionados sólo por la fracción libre, que es la que se encuentra en equilibrio con la fracción en tejidos y, por tanto, en el lugar de acción. En la mayor parte de los casos la fracción libre en suero es un porcentaje más o menos constante del total, de modo que la concentración total es indicativa de los efectos farmacológicos esperados.

Sin embargo cuando la unión a proteínas plasmáticas se modifica por diversas causas, (98) la interpretación de las concentraciones totales y su utilización para la toma de decisiones terapéuticas es más problemática, especialmente para fármacos como el MMF que se une en gran porcentaje a las proteínas.

Por lo tanto, además del fluido biológico y del tipo de concentración determinada, otros factores como la presencia de metabolitos o estereoisómeros que modifiquen la fracción libre se deben tener presentes a la hora de la interpretación analítica del resultado.

### 1.5.2.3. Interpretación farmacocinética de niveles de fármacos.

**El rango terapéutico de un fármaco no es más que un intervalo de confianza, lo importante es tratar al paciente y no al nivel.** Para la interpretación de las concentraciones de un fármaco se pueden utilizar diferentes modelos farmacocinéticos compartimentales o utilizar técnicas modelo independiente (regla trapezoidal o log-trapezoidal) cuando el parámetro monitorizado es el ABC, que simplifican el complejo sistema biológico del organismo y los procesos que el fármaco experimenta en él. (84)

Al final del proceso, el análisis del dato analítico debe llevar parejo la garantía de unos requisitos mínimos de:

- Indicación apropiada.
- Condiciones de muestreo válidas.
- Análisis correcto de las muestras.
- Interpretación farmacocinética-farmacodinámica del resultado e intervención apropiada en respuesta al resultado.

Por todo ello, previamente deben haberse definido por la clínica en conjunción con el laboratorio, la monitorización en función de la indicación terapéutica, las características fisiopatológicas del paciente, la experiencia con el fármaco y la respuesta farmacológica real obtenida.

Habitualmente, se desea administrar la dosis máxima tolerada con objeto de obtener el máximo beneficio posible, ello solamente es posible si se considera al paciente de forma individual y se ajusta la dosis en función de la sensibilidad del propio paciente, la respuesta clínica (eficacia/toxicidad) al fármaco, las concentraciones séricas obtenidas y el perfil farmacocinético individualizado obtenido en el laboratorio.

## 1.6. MONITORIZACIÓN DE INMUNOSUPRESORES

Su utilización en la clínica se justifica porque:

- No son fáciles de administrar.
- No es fácil evaluar su eficacia en el paciente.
- Se combinan en regímenes con muchos otros fármacos.
- Administración al paciente de por vida.

Alrededor del campo del trasplante de órganos sólidos, hay un interés sin precedentes en la monitorización terapéutica de estos fármacos, no sólo para los fármacos recientemente introducidos, sino también para los agentes ya establecidos como la azatioprina y la CsA. (99-101) Hoy, se prefiere emplear dosis bajas de varios fármacos sin toxicidad superpuesta, a la administración de altas dosis (más tóxicas) de muy pocos fármacos. Lo más habitual es utilizar los niveles más altos de inmunosupresión inmediatamente después del trasplante, y reducir paulatinamente, hasta encontrar el equilibrio terapéutico que asocia baja toxicidad, pobre susceptibilidad a la infección oportunista y/o neoplasias, y prevención adecuada del rechazo recidivante del injerto. (102)

Con este estado de cosas, se ha propuesto como piedra angular para la evolución de la farmacología del trasplante la investigación preclínica y clínica de los nuevos IMPs. La solución al reto que se plantea pasa, entre otras acciones, por conseguir mejores estrategias de monitorización tanto de los nuevos como de los clásicos fármacos, que se utilizan y emplearán en nuestro presente y en el futuro. (103)

### **1.6.1. Factores modificadores de la farmacocinética de inmunosupresores.**

A continuación se recogen los factores fisiológicos, patológicos y clínicos que más influyen en la farmacocinética de los IMPs y que pueden explicar, cuando se monitorizan estos fármacos, el hallazgo de resultados de niveles plasmáticos no esperados. Además, de éstos existen otros factores bien o mal identificados que van a determinar la supervivencia a corto y largo plazo en pacientes trasplantados.

**1.-Factores fisiológicos:** La edad constituye un importante factor, tradicionalmente la dosificación en pacientes geriátricos y niños se ha realizado sobre la base de las pautas posológicas establecidas en adultos jóvenes sin tener en cuenta los cambios fisiológicos inducidos por la edad, que son múltiples y variados, y que pueden requerir ajustes en su posología. (104) Por su parte, la obesidad y el polimorfismo en el metabolismo de fármacos, regulado genéticamente, contribuyen también a la variabilidad interindividual en la farmacocinética de estos fármacos.

**2.-Factores patológicos:** Deben destacarse aquellos que afectan a la funcionalidad de órganos fundamentales como el hígado, riñón o corazón. La pérdida de funcionalidad de estos órganos puede conllevar aumentos o descensos de las concentraciones de los IMPs que requieren ajustes posológicos.

**3.- Factores clínicos:** Deben destacarse las técnicas depurativas que contribuyen a incrementar la eliminación de los fármacos, complicando en muchas ocasiones su posología. Otro motivo de influencia es la utilización de albúmina y otros expansores plasmáticos que pueden modificar la fracción libre del fármaco en el compartimento plasmático. Y finalmente, uno de los factores con mayor implicación en la farmacocinética por la frecuencia con que se recurre a ella, es el uso de un gran número de fármacos de manera simultánea pues se van a generar interacciones a distintos niveles que con frecuencia precisan ajustes en las dosis de estos fármacos.

En la práctica clínica diaria, la posibilidad de recurrir a la monitorización protocolizada de estos fármacos puede ser de gran ayuda para identificar la presencia de estos factores en pacientes críticos con complicaciones de diversa índole desde el periodo de inducción al trasplante.

### **1.6.2. Fármacos inmunosupresores a monitorizar**

La monitorización de IMPs es una actividad practicada ampliamente, especialmente, para CsA y Tac (105-106) que, en los últimos años, se viene imponiendo también para el sirolimus y everolimus. (107-108)

Existe un antes y un después en la monitorización de estos fármacos, esta afirmación está hecha sobre la base de estudios previos publicados que señalaban los problemas metodológicos existentes en la medida de sus concentraciones séricas lo que generó dificultades y dudas en la interpretación clínica de dichas mediciones. (103) En los últimos años se viene observando una tendencia en los trabajos publicados (109) que apunta como estos factores limitantes se están superando ofreciendo evidencia e información actualizada para realizar adecuadamente la monitorización de estos fármacos. (101)

En esta evolución ha tenido mucho que ver el consenso de los paneles de expertos, que vienen publicando documentos guía donde se

recogen los avances y las recomendaciones sobre las buenas prácticas a seguir en la monitorización de IMPs. (71,110-121)

### **1.6.2.1 Monitorización de ácido micofenólico**

Este interés creciente se hace, si cabe, más evidente con el caso de la monitorización terapéutica del AMF, el producto del profármaco MMF. A día de hoy, se está probando la hipótesis de que la monitorización terapéutica mejorará el resultado en el tratamiento con MMF en tres ensayos prospectivos aleatorios (FDCC, OptiCept, APOMGYE), comparando terapia de dosis fijas con terapia de concentración controlada. Estos y otros estudios recientemente publicados que evalúan la relación existente entre su farmacocinética y el riesgo de rechazo en trasplante renal de adultos, pediátricos y TxC (122-123) tienen como objetivo demostrar el valor añadido de la evaluación periódica de las concentraciones de AMF que proporciona una base racional y efectiva para el ajuste de dosis de MMF si se compara con el ajuste empírico actual de las mismas. (124)

En esta línea de investigación abierta se ha visto como la medida del ABC de AMF aporta información de mayor utilidad si se compara con la determinación de la C<sub>min</sub>, al ser un mejor indicador de la eficacia y seguridad del medicamento en el paciente trasplantado. (125-127) La colección de rutina de múltiples muestras de sangre para la valoración del ABC total es clínicamente impracticable, por ello se han propuesto un amplio número de estrategias de muestreo limitado para el cálculo del ABC de AMF. (128-134)

Estos trabajos se han desarrollado tanto en niños (135) como en adultos utilizando un esquema de muestreo que, por regla general, incluye la C<sub>min</sub> junto con otros dos puntos de concentración, la mayoría de ellas contaron con una muestra recogida a las 6 horas después de la dosis. Los autores recomiendan que en el análisis de estas estrategias de cálculo abreviado se identifique nítidamente qué punto de muestreo individual correlaciona mejor con el ABC de AMF total y si es posible mejorar la correlación con otro programa de muestreo abreviado desarrollado en cada centro trasplantador.

Con estos antecedentes, a la hora de interpretar los resultados de concentraciones de AMF se debe reflexionar sobre la posible influencia de diversos factores como:



- 
- 1.- *Metodología analítica empleada.*
  - 2.- *Inmunosupresión concomitante.*
  - 3.- *Situación clínica del paciente.*
  - 4.- *Tiempo de muestreo.*
  - 5.- *Grado de incompatibilidad inmunológica entre donante y receptor.*
  - 6.- *Calidad del órgano empleado.*
- 

Por otro lado, se debe tener muy presente la elevada variabilidad del comportamiento farmacocinético del fármaco, al que contribuyen: (136)

---

- 1.- *Modificaciones en la fracción libre del AMF.*
  - 2.- *Circulación enterohepática.*
  - 3.- *Medicación concomitante.*
  - 4.- *Aclaramiento oral del fármaco.*
  - 5.- *Edad y origen étnico del paciente.*
- 

En resumen, la evidencia disponible sobre este tema propone el desarrollo de investigaciones con cálculo del ABC para conseguir la mejora de las guías de práctica clínica en cada centro según las características de sus poblaciones de trasplantados. Estas actividades pueden ser de particular importancia en pacientes en los que se espera, a priori, variabilidad en su comportamiento farmacocinético, como por ejemplo:

---

- 1.- *Receptores de trasplante en el periodo de inducción.*
  - 2.- *Niños.*
  - 3.- *Pacientes con absorción gastrointestinal alterada.*
  - 4.- *Pacientes con medicaciones que pueden interaccionar.*
  - 5.- *Pacientes con cambios, conversiones de regímenes iniciales.*
  - 6.- *Pacientes incumplidores.*
  - 7.- *Pacientes de alto riesgo de complicaciones postrasplante o secundarias al empleo de MMF (retrasplantados, alto riesgo serológico de CMV/EBV).*
-

## **2. Objetivos**

## 2. OBJETIVOS.

La información derivada de este estudio podría resultar de especial interés en el momento actual si consigue identificar grupos de pacientes tributarios de un seguimiento clínico más detallado en la fase de inducción del trasplante a través de técnicas sencillas y no invasivas como son la simple extracción de muestras sanguíneas.

En resumen, lo que se persigue en esta investigación es:

1. Determinar la aplicabilidad de una estrategia de muestreo limitado clínicamente factible de monitorización terapéutica en comparación con la monitorización aislada de la concentración predosis del fármaco, en dos poblaciones de trasplantados, una de receptores de trasplante cardíaco y otra de receptores de trasplante hepático.
2. Comparar los resultados de ABC de AMF recogidos durante el primer mes postrasplante entre los dos grupos de trasplantados.
3. Identificar que punto de concentración de AMF correlaciona mejor con el ABC de AMF total en cada grupo de trasplantados, y mejorar esta correlación con la validación de otros modelos de ecuaciones de muestreo limitado obtenidos con análisis de regresión lineal múltiple.
4. Evaluar la proporción de pacientes que experimentan rechazo agudo probado por biopsia en el grupo de trasplante cardíaco para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con MMF.

### **3. Material y método**

### **3. MATERIAL Y MÉTODO.**

#### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

El trabajo ha consistido en un estudio prospectivo de medidas intrasujeto, observacional, longitudinal sobre 25 pacientes trasplantados de corazón y 68 pacientes trasplantados de hígado llevado a cabo entre el Servicio de Análisis Clínicos y la Unidad Funcional de Trasplantes de la Unidad de Cuidados Intensivos (Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias) de los Hospitales Universitarios “Virgen del Rocío”. El período de reclutamiento fue de 23 meses.

#### **3.2. POBLACIÓN.**

Se estudiaron 87 pacientes trasplantados (66 hombres y 21 mujeres) con una edad media de 49.9 +/- 11.07 años. 6 pacientes fueron excluidos.

##### **Criterios de inclusión:**

Los pacientes que cumplieron los criterios siguientes fueron elegidos para su inclusión en el estudio:

- Receptores de trasplante de corazón que tengan más de 16 años de edad.
- Receptores de trasplante de hígado que tengan más de 16 años de edad.
- Receptores de un único órgano.
- Pacientes o padres/tutor del paciente que faciliten el consentimiento informado por escrito.
- Pacientes cooperativos y que puedan completar todos los procedimientos de evaluación.

##### **Criterios de exclusión:**

Los pacientes que cumplieron cualquiera de los criterios siguientes fueron excluidos del estudio:

- Pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor (excepto tratamiento con esteroides) durante los 28 días anteriores.
- Enfermedad de úlcera péptica activa.
- Infección activa.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

- El paciente era alérgico o intolerante al polisorbato 80 (TWEEN), la fenilalanina (aspartamo), los esteroides, el MMF, el AMF, el Tac o la CsA.
- Los pacientes cuyos resultados del laboratorio revelaban anemia grave (definida por un valor de hemoglobina  $< 6\text{mmol/L}$ ), leucopenia (definida por un valor de glóbulos blancos  $< 2500/\text{mm}^3$ ) o trombocitopenia (definida por un recuento de plaquetas  $< 50000 \text{mm}^3$ ).

En todos los pacientes se obtuvo consentimiento escrito para su participación y se cumplió con las normas de la Declaración de Helsinki.

### **3.3. MÉTODO.**

En todos los pacientes incluidos en el estudio se siguió el protocolo de actuación en el postoperatorio inmediato de la Unidad Funcional de Trasplantes de la Unidad de Cuidados Intensivos, recogido en la introducción.

#### **3.3.1. Análisis anatomopatológico**

La valoración de la eficacia del tratamiento inmunosupresor del TxC en el "Virgen del Rocío" se realizó rutinariamente mediante biopsia endomiocárdica quincenal durante los tres primeros meses. Independientemente de esta pauta, en los casos de sospecha clínica se efectuaron biopsias con carácter urgente, para ajustar el tratamiento repitiéndose una semana después para apreciar la eficacia de esos ajustes. Los procedimientos se realizaron en posición de decúbito supino bajo monitorización electrocardiográfica. Tras la anestesia local de la piel, se puncionó la vena (vía habitual femoral derecha) mediante la técnica percutánea de Seldinger y se introdujo bajo control fluoroscópico un catéter con una vaina que se llevó hasta la aurícula y el ventrículo derecho donde se registraron las presiones. Después, retirando el catéter se dejó la vaina dirigida hacia el ápex del ventrículo derecho introduciéndose por ella el biotomo. Mediante pequeñas modificaciones en la dirección de la vaina en el tabique se tomaron las muestras en número de 4 ó 5, en zonas diferentes del ventrículo derecho.

La toma de muestras se realizó mediante el cierre de la pinza del biotomo, extrayéndose fragmentos endomiocárdicos de 1 ó 2 mm de diámetro que se procesaron en parafina previa fijación con formol al 10% y cortaron en forma seriada.

### **3.3.2. Análisis bioquímico. Seguimiento individualizado de pacientes.**

Para realizar el estudio de seguimiento pormenorizado del paciente durante el periodo del estudio se rellenó por parte del entrevistado a cargo del paciente unas hojas de recogida de datos u hojas de seguimiento, modelo de hoja de recogida de datos representado en anexo 1, situado en la página 134, que fue previamente consensuada con el laboratorio y donde quedaron reflejados los siguientes parámetros:

**- Datos generales y antropométricos del paciente:** Nombre, sexo, edad, fecha de comienzo del estudio, peso y talla.

**- Datos referentes al diagnóstico:** Enfermedad de base, tipo y fecha de trasplante y clasificación según clasificación NYHA en TxC y criterio MELD o Child-Pough para TxH.

**- Tratamiento previo y medicación inmunosupresora concomitante:** Niveles plasmáticos de Tac y CsA, datos contrastados con los disponibles en el Servicio de Análisis Clínicos donde se midieron sus niveles plasmáticos mediante inmunoanálisis enzimáticos.

**- Tabla de recogida de niveles de AMF:** Con el siguiente esquema de muestreo. Niveles plasmáticos de AMF basales, a la hora, a las tres horas y a las seis horas los días 1,2,3,7,14, y 21 postrasplante.

**- Parámetros biológicos:**

- ✓ **Hematología:** Para monitorizar la afectación de la médula ósea por el tratamiento inmunosupresor se registraron los siguientes parámetros y las fechas en que se realizó el análisis, medidos en sangre total recogida en tubos con EDTA en el autoanalizador Cell-Dyn 3500 de Abbott®. (137)

<u>Parámetros</u>	<u>Valores referencia</u>	<u>Unidades</u>
Hematocrito:	0.35-0.47	L/L
Hemoglobina:	118-157	g/L
Plaquetas:	130-440	10 <sup>3</sup> *μL
Leucocitos:	4400-11300	μL

- ✓ **Bioquímica:** En el seguimiento individualizado de cada paciente y para comprobar la afectación renal, hepática o alteraciones electrolíticas se registraron los siguientes parámetros, así como las fechas de realización, medidos en el suero de los pacientes con el autoanalizador multiparamétrico Modular® de Roche. (138)

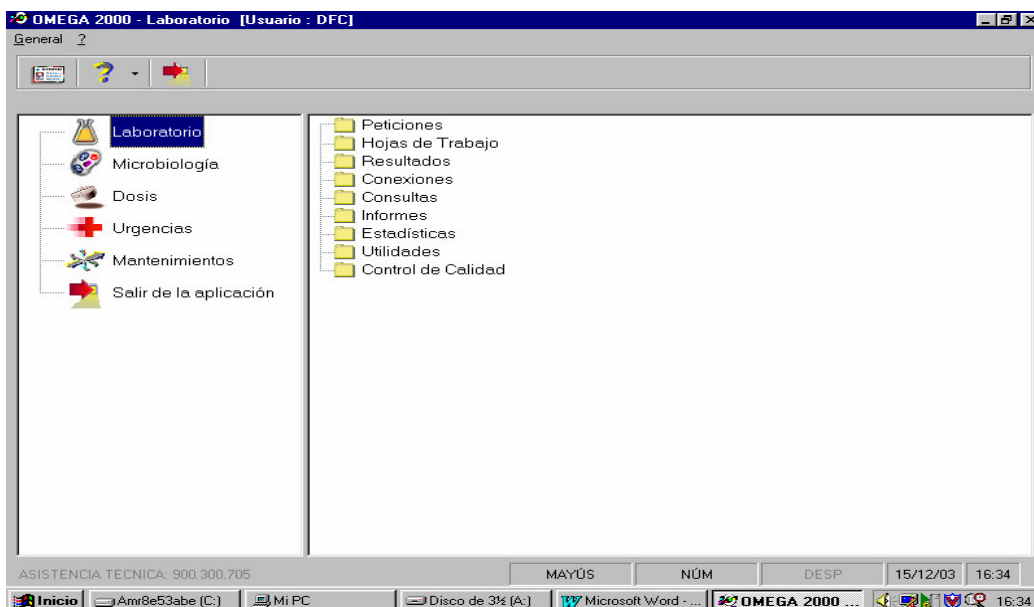
<u>Parámetros</u>	<u>Valores referencia</u>	<u>Unidades</u>	<u>Principio método empleado</u>
<b>CrS</b>	0.5-1.1	mg/dL	Reacción cinética de Jaffe.
<b>Urea</b>	10-40	mg/dL	Test enzimático con ureasa.
<b>Proteínas totales</b>	6.5-8.0	g/dL	Reacción de Biuret.
<b>Potasio</b>	3.5-4.5	mmol/L	ISE directo sin diluir.
<b>Bil-T</b>	0.1-1.0	mg/dL	Método de diazo.
Transaminasas ( <b>GPT</b> )	10-40	UI/L	IFCC(ALT-exento de 5'P)

Por otra parte, una vez recogido el nombre del paciente por el laboratorio, se pudieron obtener otros datos analíticos de los programas “OMEGA©” y “PSM©” de Roche. La primera carpeta de este sistema de información (**Figura 1**) se usó para la introducción de todas las variables del paciente y alta de pruebas solicitadas al laboratorio, todas las carpetas forman un circuito donde se va a tener identificado al paciente, pudiéndose posteriormente realizar las consultas que deseemos y obtener información adicional sobre determinados parámetros bioquímicos, microbiológicos, inmunológicos y hematológicos en cada paciente.

La obtención de otros datos clínicos de interés se hizo, gracias al registro de historias clínicas de las Unidades de TxC y TxH. En el análisis



de dichos datos se prestó especial interés a los parámetros de seguridad relevantes para la captación de MMF, (problemas gastrointestinales, trombocitopenia, leucopenia, anemia, etc.) haciendo especial hincapié, sobre la función renal (tasa de filtración glomerular), y las complicaciones acaecidas en el postoperatorio inmediato asociadas en la literatura con una sobre-exposición al fármaco (principalmente infecciosas).



*Figura 1. Pantalla de Inicio del programa OMEGA 2000 de Roche©.*

### 3.3.3. Análisis de Ácido micofenólico

La determinación de concentraciones séricas de AMF se realizó mediante el método EMIT-AMF (Técnica de inmunoanálisis enzimático homogéneo que se utiliza para el análisis de compuestos específicos en líquidos biológicos) en la plataforma analítica Cobas Mira usando los reactivos EMIT® 2000 de la casa Dade Behring.

#### 3.3.3.1. Principio del método

La prueba se basa en la competencia por los sitios de unión de los anticuerpos al fármaco. El fármaco presente en la muestra compite con el fármaco presente en el reactivo enzimático que está marcado con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa recombinante (rG6PDH). La enzima activa (no unida) rG6PDH convierte el dinucleótido de nicotinamida y adenina oxidado (NAD) presente en el reactivo de anticuerpo en NADH, lo que da lugar a un cambio de absorbancia cinética que puede medirse

mediante espectrofotometría. La actividad enzimática disminuye tras la unión al anticuerpo, lo que permite determinar las concentraciones del fármaco en términos de actividad enzimática. La G6PDH del suero endógeno no interfiere debido a la coenzima NAD, únicamente funciona con la enzima bacteriana (*Leuconostoc mesenteroides*) empleada en la prueba.

El ensayo EMIT® Ácido Micofenólico para el análisis cuantitativo del AMF en plasma humano no presenta reactividad cruzada frente a GAMF, sin reactividad cruzada con CsA ni Tac, sin detección de reactividad cruzada en la coadministración de 55 fármacos, sin interferencias de triglicéridos, bilirrubina, ácido úrico, colesterol ni hemoglobina y detección del metabolito M-2 (Acilglucurónido) que tiene una actividad del 100% comparado con AMF.

### **3.3.3.2. Justificación de la elección EMIT-AMF.**

No todos los ensayos poseen sensibilidad similar, las técnicas susceptibles de ser utilizadas en su monitorización son variadas, habiéndose impuesto en el medio hospitalario por su sencillez, rapidez, relativa y suficiente especificidad, las técnicas con fundamento bioquímico como este enzimoimmunoensayo. Existen varios estudios que comparan determinaciones de AMF por diversos métodos (139-140) en estos trabajos se confirma la validación de la técnica utilizada por nuestro laboratorio frente al método de referencia, la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), aunque se informa de un sesgo sistemático que puede atribuirse principalmente a la reactividad cruzada del metabolito M-2, el único con actividad inmunosupresora, lo que ha contribuido a indicar unos umbrales de decisión para EMIT más altos que los calculados a partir de las mediciones de HPLC. (141)

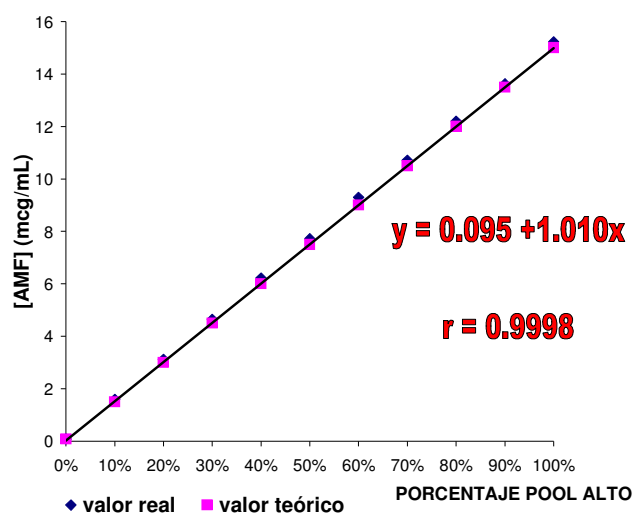
A pesar de la validación en la bibliografía del método utilizado, en este estudio, se corroboró la eficacia del método en el “Virgen del Rocío” mediante la realización de la curva de linealidad, coeficientes de variación intra e interserie, linealidad a niveles bajos (correlación entre valores teóricos y prácticos), límite de detección inferior y valores de referencia.

#### **A) Curva de linealidad.**

La linealidad es la capacidad de un método de análisis en el marco de una variación, para dar una solución instrumental o resultados

proporcionales a la calidad del analito por analizar en las muestras. Esta proporcionalidad se expresa por una expresión matemática definida a priori.

Los límites de la linealidad son los límites de las concentraciones dentro de las cuales un modelo de calibración lineal se puede aplicar con un nivel de confianza conocido (generalmente igual a 1%). Para la realización de la curva de linealidad una muestra con una concentración de 15 mg/L de AMF fue mezclada con el calibrador 0 para preparar 9 diluciones: 9+1,8+2,7+3,6+4,5+5,4+6,3+7,2+8 y 1+9. Cada dilución fue analizada 4 veces, las medias de los resultados medidos frente a los valores esperados se representan en el gráfico inferior:



## B) Coeficientes de variación (CV) intra e interserie.

Se eligieron unos pools de sueros de concentraciones bajas, medias y altas.

**\*CV intraserie:** Se determinaron las muestras de los distintos pools diez veces consecutivas, las medias, desviaciones estándar y coeficientes de variación obtenidos se reflejan en la siguiente tabla:

Coeficientes de variación intraserie

	MEDIA (mg/L)+/DE	CV(%)
POOL BAJO	2.02 +/- 0.04	2.6
POOL MEDIO	7.61 +/- 0.32	4.2
POOL ALTO	15.25 +/- 0.65	4.6

**\*CV interserie:** Se determinaron las concentraciones de AMF de los tres pools durante 10 días consecutivos usando las muestras del estudio de variación intraserie. Los resultados de las medias, desviaciones estándar y coeficientes de variación quedan descritos en la siguiente tabla:

Coeficientes de variación interserie

	<b>MEDIA (mg/L)+/DE</b>	<b>CV(%)</b>
POOL BAJO	2.19 +/- 0.16	7.8
POOL MEDIO	10.86 +/- 1.05	9.4
POOL ALTO	14.36 +/- 1.32	9.5

### C) Límite de detección y cuantificación.

El límite de detección se define convencionalmente como muestra de control + 3 DE, en que se representa la desviación normal de la señal del valor de la muestra de control (definición de la UIQPA).

El límite de detección se realizó analizando veinte replicados del calibrador negativo. El mínimo valor detectable fue **0.082 mg/L**. Usando el mismo abordaje con diez muestras de plasma de pacientes que no recibían tratamiento con MMF, el resultado fue de **0.088 mg/L**.

Para establecer el límite inferior de cuantificación, dos muestras de pacientes con concentraciones de AMF (3.20 mg/L y 2.56 mg/L) fueron diluidas y analizadas en duplicado hasta la concentración más baja que se podía recuperar con un intervalo de confianza del 95%. Tras las determinaciones realizadas se puede afirmar que el límite de cuantificación fue de **0.20 mg/L**.

### D) Consenso sobre monitorización de AMF.

En los últimos años, y como se señaló en la introducción, ha aumentado el interés en la monitorización de AMF para individualizar dosis y optimizar su uso. (120,142) En 1998 Shaw y cols. (118) publicaron un documento clave donde se evidenció que la evaluación de los niveles de AMF sólo puede realizarse una vez que los laboratorios locales se han validado para el método por el International Proficiency Testing Scheme del doctor David Holt (Unidad Analítica, St George's Hospital, Londres). Ejemplo modelo de hoja de envío en página 135 de Anexo 2.

Este programa envía dos muestras mensualmente representativas, mezcla de plasmas humanos obtenidos de pacientes trasplantados en tratamiento con MMF, para realizar el control de la calidad externo, en el “Virgen del Rocío” los resultados de imprecisión obtenidos desde la inclusión en dicho programa, hace ya casi 5 años, siempre han estado dentro de las recomendaciones dictadas por los paneles de expertos.

### 3.3.4. Cálculo ABC de AMF y desarrollo de modelos de ecuaciones.

Para el cálculo de ABC hay disponibles diferentes métodos de diversa y variada complejidad, uno de los más utilizados es el denominado “método de los trapecoides”. El ABC del intervalo correspondiente a dos tomas de muestras consecutivas puede asimilarse al área de un trapecio que, como es sabido, equivale al producto de la semisuma de la base por la altura, de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Área} = \Delta t * (C_1 + C_2 / 2). \quad \text{Siendo } \Delta t = t_2 - t_1$$

El ABC (mg\*h/L) desde tiempo cero a tiempo t ( $ABC^t_0$ ) equivale, consecuentemente, a la suma de las áreas de todos los trapecios considerados en este periodo de tiempo. (143)

$$ABC^t_0 = \sum_0^t \Delta t * (C_{t-1} + C_t / 2)$$

Por último, el área bajo la curva total ( $ABC^\infty_0$ ) se obtiene de acuerdo a la siguiente consideración:

$$ABC^\infty_0 = ABC^t_0 + ABC^\infty_t$$

$ABC^t_0$  se obtiene por el método trapezoidal, mientras que el  $ABC^\infty_t$  se calcula dividiendo la concentración plasmática correspondiente al último valor experimental de que se dispone ( $C_t$ ) entre el valor absoluto de la inclinación de la recta de regresión no lineal obtenida con los puntos experimentales de la fase monoexponencial terminal de los niveles plasmáticos, que se conoce como constante de eliminación.

El cálculo más correcto del ABC requiere la administración de una dosis de fármaco, y a continuación la aplicación de una estrategia de

muestreo intensivo con recogida de especímenes a distintos tiempos a lo largo del intervalo posológico. Este proceder no es viable en la práctica clínica diaria, por ello se escogieron los nuevos procedimientos que simplifican el cálculo del ABC, conocidos como estrategias de muestreo limitado (ESML).

Una ESML es una técnica que permite estimar un parámetro farmacocinético usando un pequeño número de muestras, usualmente 3 ó menos. La aplicación de esta metodología requirió la obtención de perfiles farmacocinéticos con suficientes puntos de muestreo para estimar con precisión el ABC, después, se dividieron los datos recogidos de los pacientes en 2 grupos: un grupo de trabajo y otro grupo de validación.

En el grupo de trabajo (TxH) se determinó la relación entre el ABC y los puntos de concentración plasmática del fármaco con una regresión lineal múltiple definiéndose varias ecuaciones que posteriormente fueron probadas con el grupo de validación (TxC).

Más tarde, para valorar el poder predictivo de las ecuaciones obtenidas se comparan los valores de ABC obtenidos con estas ecuaciones simplificadas con los valores de ABC calculados con el método trapezoidal. Para ello Sheiner y Beal (144) sugieren el cálculo del error medio de predicción, precisión y la raíz cuadrada del error medio de predicción con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Sin embargo, puede ser dificultoso interpretar estos parámetros en un contexto clínico, por ello se eligió una valoración simple del poder predictivo de estas ecuaciones al calcular el porcentaje del error de predicción definido como:

$(\text{ABC simplificada} - \text{ABC referencia} / \text{ABC referencia}) \times 100$ .

Otro método orientado hacia la clínica consiste en evaluar la proporción de valores de ABC simplificadas dentro de un rango de porcentaje de error de predicción. (145)

En trabajos previos algunos autores validaron sus ecuaciones calculando los coeficientes de correlación de Pearson obtenidos de las rectas de regresión. Este método no debe ser utilizado porque proporciona resultados sesgados, el mal uso de estos coeficientes ya fue descrito hace

tiempo con detalle por Bland y Altman (146) y más recientemente por Sheiner y Beal.(144)

### **3.3 5. Almacenamiento de datos.**

Para almacenar la información fue necesaria una base de datos informatizada. La base de datos se ha realizado en Access 2000 de Microsoft, de acuerdo a la hoja de recogida de datos, donde se volcaron los datos demográficos, terapéuticos y clínicos. Para la obtención de resultados depurados se realizaron consultas en esta base de datos. Posteriormente, los datos fueron exportados al programa SPSS versión 11.0 para su explotación en términos estadísticos.

Además, se ha utilizado un procesador de texto Word 2000 de Microsoft para la elaboración de las tablas y la hoja de cálculo Excel 2000 de Microsoft para la edición de las curvas de niveles plasmáticos y figuras.

### **3.3.6. Análisis de datos.**

Para las variables cuantitativas se ha utilizado como medidas de centralización la media y la mediana, y como medidas de dispersión el error estándar, rango e intervalo para la media.

Para las variables cualitativas se ha estimado el porcentaje.

En el proceso de trabajo de este estudio se ha aplicado una forma diferente de estudiar el efecto de una exposición sobre una respuesta consistente en someter cada sujeto a las diferentes condiciones experimentales. De este modo, fue posible evaluar el cambio que se produce en la respuesta como consecuencia de cada exposición. En investigación experimental es habitual encontrar estos diseños con la denominación de diseños intrasujeto. (147)

Por otro lado, se utilizó la regresión lineal múltiple para obtener los modelos de ecuaciones abreviadas, pues es evidente que, aunque, lo más económico y rápido para modelar el comportamiento de una variable “Y” es usar una sola variable predictora y usar un modelo lineal, es bastante obvio que el comportamiento de “Y” es imposible que sea explicado en

en gran medida por una sola variable. Por ello, al usar la regresión lineal múltiple se trata de explicar el comportamiento de “Y” con más de una variable predictora usando una función lineal. En definitiva, mediante esta herramienta se buscó encontrar una ecuación que permitiera predecir los valores de la variable dependiente en función de los de la variable independiente, construyendo una recta de regresión adaptada a la muestra de datos del Hospital Universitario “Virgen del Rocío”.

En un segundo paso, sobre los modelos de ecuaciones hallados con menor número de muestras y más precisos para la estimación del ABC de AMF se usaron las pruebas de hipótesis e intervalos de confianza acerca de los coeficientes del modelo de regresión poblacional, lo que en estadística se conoce como inferencia en regresión lineal múltiple, lo que ayudó a establecer la bondad del ajuste de cada ecuación. (148)

Se usó la U de Mann Whitney y el test de Kruskal-Wallis en la comparación de los valores medios de Cmin y ABC de AMF de ambos grupos de pacientes.

Por otra parte, en la valoración de la eficacia del tratamiento se realizaron las tablas de contingencia, determinándose la significación estadística con el test de chi cuadrado de Pearson, y la magnitud y precisión de la asociación entre variables con la razón de riesgos y sus intervalos de confianza al 95%. Se tuvo en cuenta la proporción de pacientes que experimentaban rechazo agudo probado por biopsia durante el primer mes, solamente en el grupo de TxC, al no disponer de biopsias regladas en el grupo de TxH.

Finalmente, la evaluación de la seguridad del tratamiento en ambos grupos se centró principalmente en la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos y la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el MMF: toxicidad gastrointestinal, trombocitopenia, leucopenia, anemia y, de manera especial, la incidencia de infecciones oportunistas.



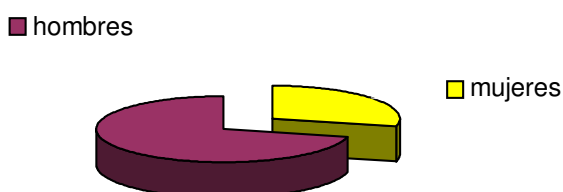
## 4. Resultados

## 4. RESULTADOS.

### 4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES TRASPLANTE HEPÁTICO

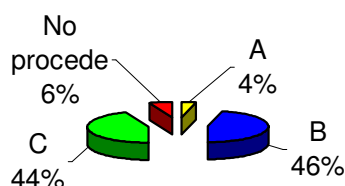
Con el fin de ubicar a los pacientes incluidos en el estudio, cabe señalar que estos pacientes forman parte del grupo de pacientes recogidos en los resultados generales del programa de TxH de los años en los que se han recopilado los datos para este trabajo. En esos años, se realizaron un total de 95 trasplantes ortotópicos de hígado, todos ellos de tamaño completo y uno combinado (hígado-riñón). En nuestro grupo de 68 pacientes, el 73.5 % son hombres y el 26.5% mujeres (**Gráfico 1**) con las siguientes características:

- Distribución de sexo: varón/mujer: 50/18
- Edad media: 52.32+/- 8.68 ( 28-67 años)



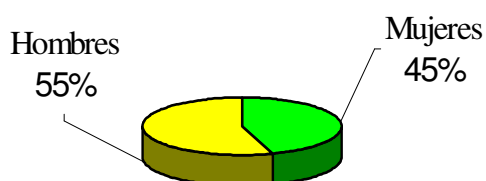
*Gráfico 1. Distribución de pacientes por sexo.*

La principal causa del trasplante ha sido la cirrosis alcohólica pura, 54.3% de los casos, seguido de la cirrosis por VHC con un 31.4 %, 3 pacientes padecían cirrosis por VHB y otros 2 cirrosis criptogenética. En los otros 5 pacientes la indicación de trasplante vino dada por cirrosis colestásicas. Se incluye a un paciente retrasplantado. Los resultados en porcentajes de la clasificación CTP se observan en el **Gráfico 2**.



*Gráfico 2. Estadios Child-Pough .*

En todos los pacientes se ha utilizado un régimen inmunosupresor con CsA/Tac, MMF y esteroides a los que se ha asociado daclizumab en más de la tercera parte. La mayor parte de los injertos proceden del sector Sevilla, y se explantaron de donantes cadáveres. Sólo 2 de los trasplantes fueron urgentes. El trasplante se realizó entre receptor isogrupo en todos los casos. Con relación a las características de los donantes observamos que presentan una edad media de 45.1 años (rango 7-75) (**Gráfico 3**), la principal causa de muerte ha sido el accidente cerebrovascular hemorrágico (AVC), el 50%, seguido del traumatismo craneoencefálico (TCE), el 18%. La técnica de elección utilizada en la extracción del órgano ha sido la técnica clásica. Por otra parte, en 4 donantes se realizó la extracción rápida por inestabilidad hemodinámica o logística y en otros 4 se extrajo en bloque junto al páncreas. Casi las 3/4 partes de los donantes precisaron fármacos vasopresores para su mantenimiento. Según criterios clínicos, analíticos y macroscópicos, el equipo extractor consideró el injerto como óptimo en más del 80% de casos.



*Gráfico 3. Porcentajes sexo en donantes.*

8 pacientes fueron exitus (**Tabla 1**), y la supervivencia actuarial al año fue del 89 %.

Causa	Nº pacientes
Sepsis bacteriana	2
Disfunción del injerto	1
Complicaciones cardiopulmonares	3
Hemorragia	2

*Tabla 1. Causas de muerte.*

La tasa de rechazo ha sido del 9.3%. Ninguno de ellos fue rechazo grado I, mientras que 3 fueron rechazos grado II, que se trataron mediante bolos de esteroides con buena respuesta en dos pacientes, mientras que el restante precisó tratamiento de rescate con muromonab (OKT3). Otro fue de grado III y precisó también el anti-CD3.

El tiempo medio de isquemia venosa ha sido 362 minutos y la isquemia arterial media fue de 403 minutos. Las necesidades medias de hemoderivados fueron 5.8 unidades de sangre, 9.6 unidades de plasma y 3.1 unidades de plaquetas.

Los valores medios  $\pm$  DE de los parámetros bioquímicos indicadores de la función renal, potasio, proteínas totales, Bil-T, GPT, Hemoglobina (Hb) y hematocrito en el primer mes postrasplante se resumen en la siguiente tabla:

<i>Tiempo postrasplante</i>	<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 21</i>	<i>Día 31</i>
<b>Crs (mg/dL)</b>	1.31 $\pm$ 0.91	1.20 $\pm$ 0.52	1.53 $\pm$ 1.26	1.37 $\pm$ 0.51
<b>Urea(mg/dL)</b>	65.3 $\pm$ 42.9	83.3 $\pm$ 48.3	84.5 $\pm$ 82.8	63.0 $\pm$ 46.3
<b>Proteínas totales(g/dL)</b>	4.5 $\pm$ 0.8	4.6 $\pm$ 0.6	4.9 $\pm$ 0.6	5.8 $\pm$ 1.0
<b>Potasio(meq/L)</b>	4.2 $\pm$ 0.6	4.0 $\pm$ 0.9	4.5 $\pm$ 0.7	4.6 $\pm$ 0.1
<b>Bil-T(mg/dL)</b>	3.7 $\pm$ 3.2	6.5 $\pm$ 7.1	7.0 $\pm$ 7.0	1.3 $\pm$ 0.5
<b>GPT(UI/L)</b>	620 $\pm$ 789	152 $\pm$ 195	161 $\pm$ 212	55 $\pm$ 43
<b>Hb(g/dL)</b>	10.3 $\pm$ 1.9	10.2 $\pm$ 1.4	10.8 $\pm$ 0.6	11.1 $\pm$ 1.3
<b>Hematocrito(%)</b>	29.4 $\pm$ 5.3	29.5 $\pm$ 3.8	30.1 $\pm$ 2.0	35.0 $\pm$ 2.7

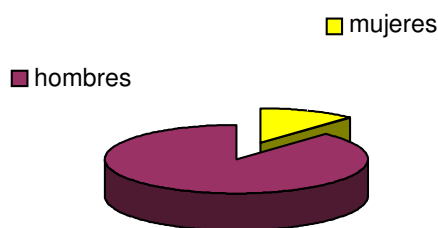
NA: no aplicable.

**Tabla 2.**

## 4.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES TRASPLANTE CARDÍACO

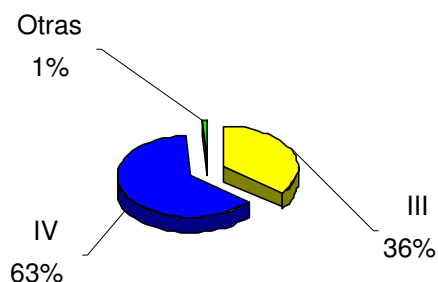
Al igual que en TxH, los datos obtenidos en los pacientes seleccionados se engloban dentro de los resultados totales del programa de TxC de los años en que se recopilaban los datos para este estudio, en dichos años se realizaron un total de 36 trasplantes de corazón. En nuestro grupo de 25 pacientes, el 88 % son hombres y el 12% mujeres (**Gráfico 4**) con las siguientes características:

- Distribución de sexo: varón/mujer: 22/3.
- Edad media: 45.26 +/- 13.11 años.



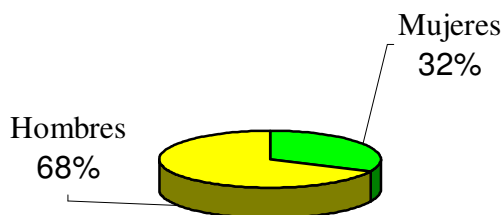
**Gráfico 4. Distribución de pacientes por sexo.**

En relación con la cardiopatía de base del receptor el porcentaje mayoritario (52.8 %) se trasplanta por miocardiopatía dilatada. La CF de los receptores al indicar el trasplante se puede observar en el **Gráfico 5**.



**Gráfico 5. Clasificación funcional NYHA.**

22 pacientes recibieron inducción con daclizumab asociado a un régimen de triple terapia con Tac y prednisona oral a una dosis de 0.15 mg/kg/día durante el primer mes postrasplante, las dosis de corticosteroides son gradualmente reducidas a partir del segundo mes. En 3 pacientes se optó por CsA en vez de Tac. Se precisó tratamiento inotrópico intravenoso pretrasplante en el 16.7 %, lo que da una idea de la crítica situación de estos pacientes. Con respecto a los pacientes trasplantados en código urgente se ha observado un descenso, los dos casos acometidos han sido realizados con éxito. En relación con los donantes seleccionados, jóvenes con escaso apoyo inotrópico, la edad media fue de  $27 \pm 11.7$  años (**Gráfico 6**) y principal causa de muerte el TCE (72.2%).



**Gráfico 6. Porcentajes sexo donantes.**

Los resultados de mortalidad (15.7%), han supuesto 5 éxitus cuyas causas han sido 2 casos de fallo precoz del injerto, fracaso multiorgánico, sepsis y coagulopatía no controlable. Esto supone una supervivencia anual del 84.3% y mantiene la curva de supervivencia actuarial de Kaplan-Meyer en torno al 60% a los 12 años en Sevilla.

Los FR preoperatorios presentes en estos pacientes por orden decreciente han sido dislipidemia (52.6%), HT-A (42.5%), diabetes (33.3%), reoperación (21.1%) y disfunción renal (10%). En los últimos años, estos factores han ido aumentando de forma progresiva hasta suponer el 50% de los pacientes que se trasplantan, aunque no se ha encontrado que sean FR para mortalidad precoz pudiesen influir en la morbimortalidad tardía. La hipertensión pulmonar pretrasplante estuvo presente en 6 pacientes.

En nuestro grupo en el año 2002 se evidenció rechazo agudo o superior a grado 3A en ocho pacientes (42,6%) sin deterioro hemodinámico que se controlaron con tratamiento inmunosupresor de choque.

Los valores medios  $\pm$  DE de los parámetros bioquímicos indicadores de la función renal, potasio, proteínas totales, Bil-T, GPT, Hb y hematocrito en el primer mes postrasplante se resumen en la siguiente tabla:

<i>Tiempo postrasplante</i>	<i>Día 0</i>	<i>Día 7</i>	<i>Día 21</i>	<i>Día 31</i>
<b>Crs (mg/dL)</b>	1.32± 1.04	1.27±0.74	1.19±0.34	1.09±0.45
<b>Urea(mg/dL)</b>	53.1± 42.5	70.7±54.9	64.0±48.9	61.2±43.9
<b>Proteínas totales(g/dL)</b>	5.4± 0.7	5.5±0.6	6.1±0.6	6.2±0.6
<b>Potasio(meq/L)</b>	3.9±0.6	4.0±0.5	4.2±0.6	4.3±0.6
<b>Bil-T(mg/dL)</b>	1.4±0.8	1.4±1.4	1.0±0.7	0.9±0.7
<b>GPT(UI/L)</b>	149±404	154±492	44±34	38±34
<b>Hb(g/dL)</b>	10.2±1.3	10.1±1.1	10.3±1.2	11.5±1.3
<b>Episodios rechazo agudo(n)</b>	NA	NA	8	8
<b>Hematocrito(%)</b>	29.4±3.7	29.4±3.2	30.5±3.6	34.1±3.7

NA: no aplicable.

**Tabla 3.**

### 4.3. CONCENTRACIONES Y VALORES DE ABC DE AMF.

Se ha realizado la estadística descriptiva (percentiles) de valores de ABC y concentraciones de AMF obtenidas en los perfiles farmacocinéticos determinadas en los diferentes tiempos predosis, 1, 3 y 6 horas y en distintos días del periodo de inducción del trasplante 1, 2, 3, 7, 14 y 21 días postrasplante en los dos tipos de trasplantados.

#### 4.3.1. ABC (0-6h) de AMF.

La distribución de perfiles farmacocinéticos según el tipo y día de trasplante se expresa en la siguiente tabla:

**Resumen del procesamiento de casos. Día POSTRASPLANTE**

TIPO TRASPLANTE			N	Porcentaje
Cardíaco	Casos	BASAL	14	16,5
		SEGUNDO	17	20,0
		TERCERO	23	27,1
		1ª SEMANA	23	27,1
		2ª SEMANA	5	5,9
		3ª SEMANA	3	3,5
		Total	85	100,0
		Hepático	Casos	BASAL
SEGUNDO	39			28,3
TERCERO	29			21,0
1ª SEMANA	28			20,3
2ª SEMANA	8			5,8
3ª SEMANA	6			4,3
Total	138			100,0

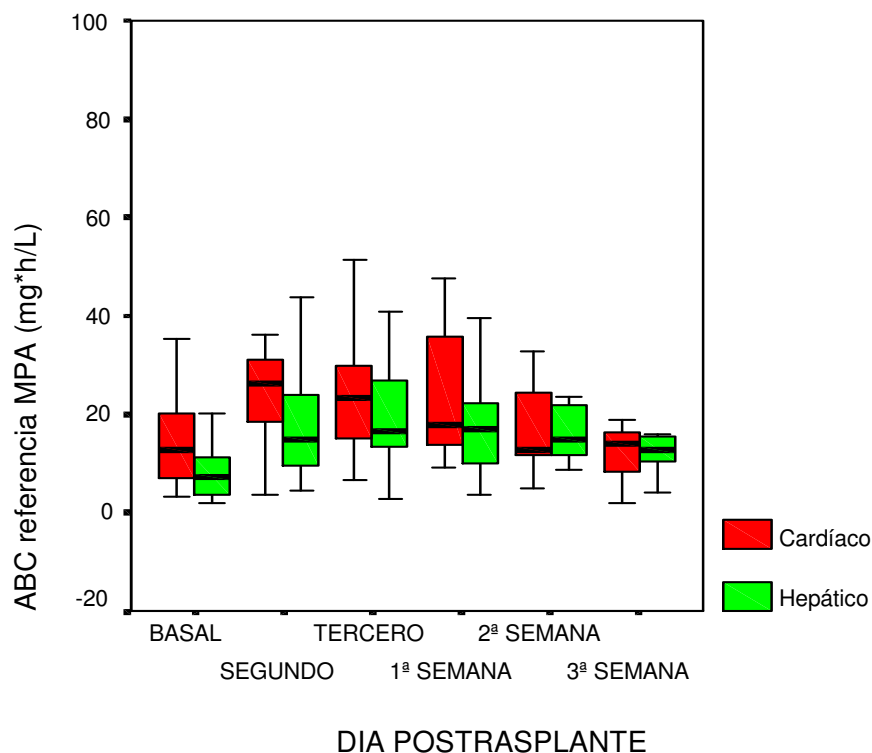
**Tabla 4.**

A continuación se muestran los percentiles 25,50 y 75 de los niveles de ABC de AMF alcanzados en los distintos tiempos en función del tipo de trasplante y día de evolución postrasplante:

Percentiles				Percentiles		
TIPO TRASPLANTE			DIA POSTRASPLANTE	25	50	75
Cardíaco	Promedio ponderado (definición 1)	ABC referencia MPA (mg*h/L)	BASAL	6,7700	12,8325	21,1775
			SEGUNDO	17,5200	26,3450	31,6200
			TERCERO	13,0600	23,3750	30,2500
			1ª SEMANA	13,3350	17,9700	38,9100
			2ª SEMANA	8,3500	12,5900	28,5650
			3ª SEMANA	2,1100	14,1000	16,49
Hepático	Promedio ponderado (definición 1)	ABC referencia MPA (mg*h/L)	BASAL	3,6763	7,2800	11,3125
			SEGUNDO	9,3850	14,7350	24,5000
			TERCERO	13,3475	16,4100	28,2675
			1ª SEMANA	9,3275	16,9300	22,7710
			2ª SEMANA	11,3925	15,0150	22,6475
			3ª SEMANA	8,7563	12,8050	15,6638

**Tabla 5.**

A modo de resumen en el gráfico inferior se observan los diagramas de caja de los valores de ABC de AMF según tipo de trasplante y día de evolución postrasplante:



**Gráfico 7.**



En la primera semana del postrasplante hepático y cardíaco los valores de ABC (0-6h) están por debajo del rango propuesto de 30 mg\*h/L, siendo levemente superiores en trasplantados de corazón. Por otra parte para determinar la existencia de significación estadística entre día de evolución postrasplante y valores de ABC de AMF en cada grupo de trasplantados, se realizó el test de Kruskal-Wallis. En las siguientes tablas se observa que se ha encontrado significación estadística entre los valores de ABC de AMF y los días de evolución postrasplante en la cohorte de trasplantados hepáticos.

Estadísticos de contraste <sup>a,b</sup>		Estadísticos de contraste <sup>a,b</sup>	
	ABC referencia MPA (mg*h/L)		ABC referencia MPA (mg*h/L)
Chi-Square	10,710	Chi-Square	23,493
df	5	df	5
Asymp. Sig.	,057	Asymp. Sig.	,000

a. Prueba de Kruskal-Wallis  
b. Variable agrupación: Día postrasplante Cardíaco

a. Prueba de Kruskal-Wallis  
b. Variable agrupación: Día postrasplante Hepático

*Tablas 6 y 7.*

### **4.3.2. Concentración predosis de AMF.**

A continuación se muestran los percentiles 25,50 y 75 de los niveles de Cmin de AMF alcanzados a los distintos tiempos en función del tipo de trasplante y día de evolución postrasplante:

Percentiles				Percentiles		
TIPO			DIA POSTRASPLANTE	25	50	75
Cardíaco	Promedio ponderado (Definición 1)	Concentración predosis	BASAL	,5000	,9600	1,5725
			SEGUNDO	1,3350	1,8800	3,6650
			TERCERO	1,1700	1,3500	2,8400
			1ª SEMANA	,6400	1,7000	2,5100
			2ª SEMANA	,1700	1,0100	2,3750
			3ª SEMANA	,4700	,7100	,7700
Hepático	Promedio ponderado (Definición 1)	Concentración predosis	BASAL	,2725	,5100	1,2525
			SEGUNDO	,6000	1,4000	2,5800
			TERCERO	1,1200	1,5100	3,3600
			1ª SEMANA	,4700	1,2000	2,2225
			2ª SEMANA	,7250	1,4650	3,2200
			3ª SEMANA	,7000	1,0000	1,6425

*Tabla 8.*

En las primeras semanas del postrasplante hepático y cardíaco los valores medios de Cmin se encuentran dentro del rango propuesto por encima de 1 mg/L.

En la determinación de existencia de significación estadística entre día de evolución postrasplante y valores de C<sub>min</sub> de AMF en cada grupo de trasplantados, se observa que sí está presente entre los valores de C<sub>min</sub> de AMF y los días de evolución postrasplante en la cohorte de trasplantados hepáticos.

	Concentración predosis
Chi-Square	10,597
df	5
Asymp. Sig.	,060

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable agrupación : Día postrasplante Cardíaco

	Concentración predosis
Chi-Square	21,802
df	5
Asymp. Sig.	,001

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable agrupación: Día postrasplante Hepático

*Tablas 9 y 10.*

#### 4.4. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO DE PERFILES DE AMF.

Se observan grandes variaciones en los perfiles de concentraciones de AMF entre pacientes y en los distintos días de recogida de muestras.

##### 4.4.1. Perfiles en Trasplante Hepático.

3 grupos de perfiles farmacocinéticos pueden ser distinguidos: curvas que exhiben un pico aparente simple, curvas que exhiben 2 picos principales de concentración (con intensidad y retraso variable) y curvas con perfiles irregulares. La frecuencia de los diferentes grupos observados para cada periodo postrasplante se representan en la siguiente tabla:

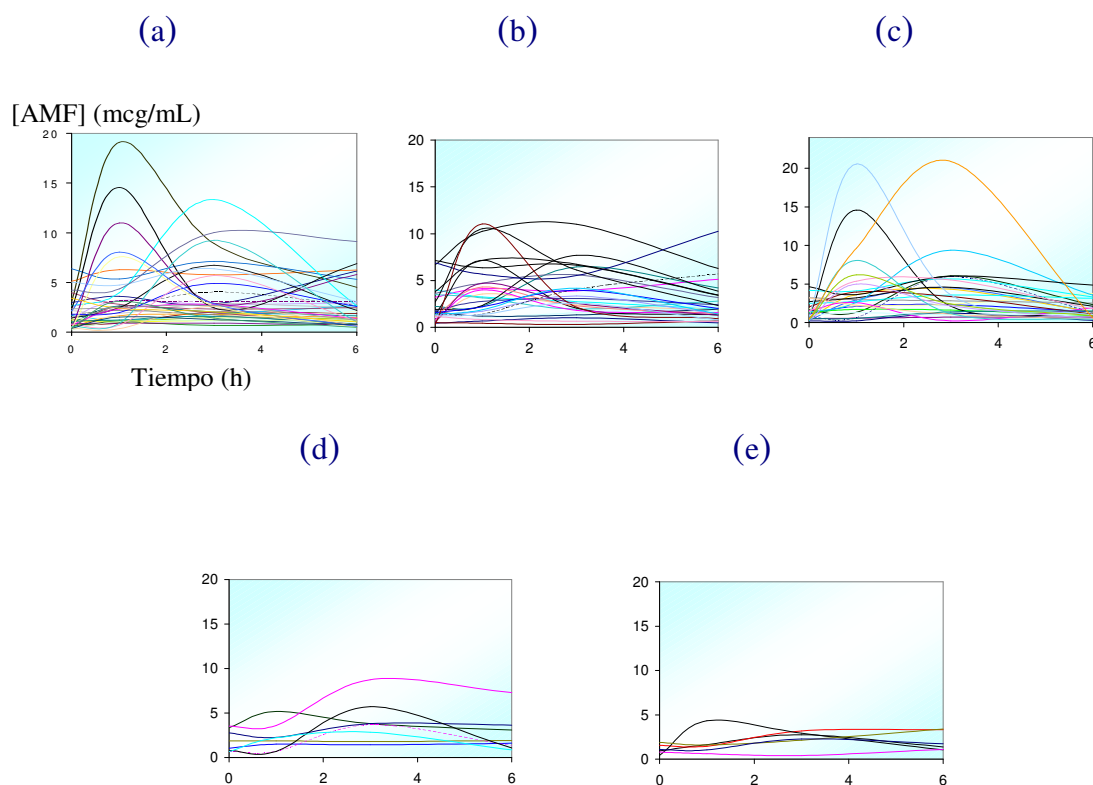
	Día 2	Día 3	Día 7	Día 14	Día 21
<b>* Pico aparente simple(n)</b>	<b>22</b>	<b>19</b>	<b>17</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
-T <sub>max</sub> 1h	10	8	7	1	1
-T <sub>max</sub> 3h	12	11	8	3	2
-T <sub>max</sub> 6h			2		
<b>* Doble pico(n)</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
-T <sub>max</sub> 1 y T <sub>max</sub> 2 <3h	4	1	4	2	
C <sub>max</sub> 2/C <sub>max</sub> 1(%) ± DE	271.2±295.2	92.9±NA	431.5±333.1	328.9±333.3	
-T <sub>max</sub> 1<3h y T <sub>max</sub> 2 >3h	8	5	1	1	2
C <sub>max</sub> 2/C <sub>max</sub> 1(%) ± DE	92.2±43.6	169.3±119.3	72.9±NA	106.6±NA	196.7±23.8
<b>* Perfiles irregulares(n)</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>total perfiles</b>	<b>39</b>	<b>30</b>	<b>27</b>	<b>8</b>	<b>6</b>

NA: no aplicable

*Tabla 11.*

El 59.1% de los perfiles recogidos presentan un pico aparente simple con predominio de las 3h en el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima plasmática ( $t_{max}$ ). El 25.5% presentan 2 picos de concentración, 11 de ellos exhiben 2 picos tempranos de  $C_{max}$  con  $t_{max_1}$  y  $t_{max_2} < 3h$ , después, en días posteriores, ya en periodo estable no aparece este segundo pico temprano. La relativa intensidad del segundo pico en los perfiles con  $t_{max_2} > 3h$  no tiende a disminuir con el retraso en el periodo postrasplante. El 15.4% presentan un trazado completamente irregular.

En los gráficos 8, 9, 10, 11, 12 se recoge la morfología de los perfiles farmacocinéticos recogidos en todos los pacientes estudiados en los días (a)2, (b)3, (c)7, (d) 14 y (e) 21.



#### **4.4.2. Perfiles en Trasplante Cardíaco.**

Como en TxH, 3 grupos de perfiles farmacocinéticos pueden ser distinguidos: curvas que exhiben un pico aparente simple, curvas que exhiben 2 picos principales de concentración (con intensidad y retraso variable) y curvas con perfiles irregulares. La frecuencia de los diferentes

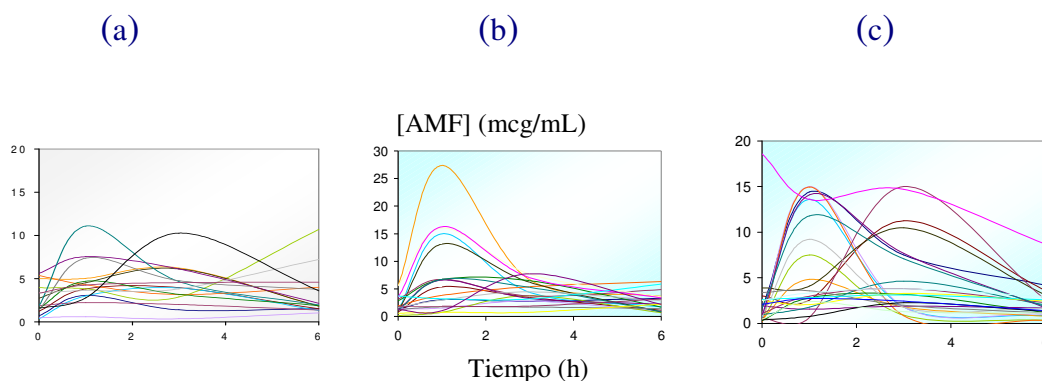
grupos observados para cada periodo postrasplante se representan abajo:

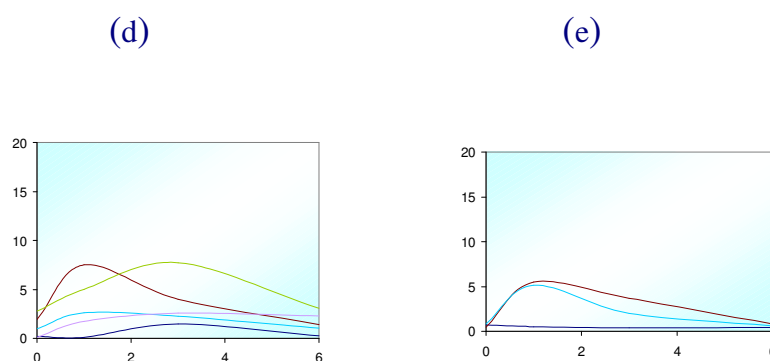
	Día 2	Día 3	Día 7	Día 14	Día 21
<b>* Pico aparente simple(n)</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
-Tmax 1h	6	9	12	2	2
-Tmax 3h	5	3	8	2	
-Tmax 6h	2	2			
<b>* Doble pico(n)</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>2</b>		
-Tmax1 y Tmax2<3h		1	2		
Cmax2/Cmax1(%)± DS		634.3±NA	252.2±170.1		
-Tmax1<3h y Tmax2>3h	2	4			
Cmax2/Cmax1(%)± DS	172.4±138.4	156.9±93.8			
<b>* Perfiles irregulares(n)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>total perfiles</b>	<b>16</b>	<b>20</b>	<b>24</b>	<b>5</b>	<b>3</b>

**Tabla 12.**

El 79.4% de los perfiles recogidos presentan un pico aparente simple con predominio de tmax a la 1h. (En el 45.3% de los perfiles la tmax se alcanzó a las 1h, en el 35.8% a las 3h, en el 13.2 % a las 6h y en el 5.7% en la toma predosis). El 13.2% presentan 2 picos de concentración, 3 de ellos exhiben 2 picos tempranos de concentración (Cmax) en tmax<sub>1</sub> y tmax<sub>2</sub> < 3h, más tarde en el periodo estable del trasplante no aparece este segundo pico temprano. La relativa intensidad del segundo pico en los perfiles con tmax<sub>2</sub> > 3h sí tiende a disminuir levemente con el retraso en el periodo postrasplante. El 7.4% presenta un trazado completamente irregular.

En los gráficos 12, 13, 14, 15, 16 se recoge la morfología de los perfiles farmacocinéticos extraídos en todos los pacientes estudiados en los días (a)2, (b)3, (c)7, (d) 14 y (e) 21.



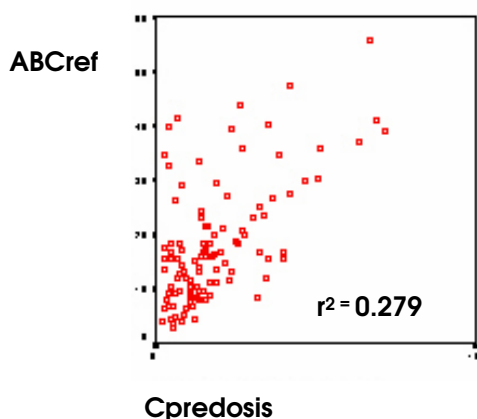


#### 4.5. DESARROLLO DE MODELOS DE MUESTREO LIMITADO.

La ESML utilizada en este estudio emplea 4 muestras recogidas a los tiempos predosis, 1, 3 y 6 horas para calcular de manera fiable el ABC de AMF. En un primer paso se divide el global de los datos recogidos de nuestros pacientes en 2 grupos: un grupo de trabajo (TxH) y otro grupo de validación (TxC).

En los gráficos 17,18, 19 y 20 se recoge el trazado matricial de las variables del conjunto de datos de concentración de AMF frente al ABC de AMF referencia en la cohorte de trasplantados hepáticos (n=138). En el análisis de correlación simple el punto de concentración a las 3h es el que muestra mejor coeficiente  $r^2 = 0.575$ , con respecto al ABC de AMF calculada:

*Gráfico 17.*



*Gráfico 18.*

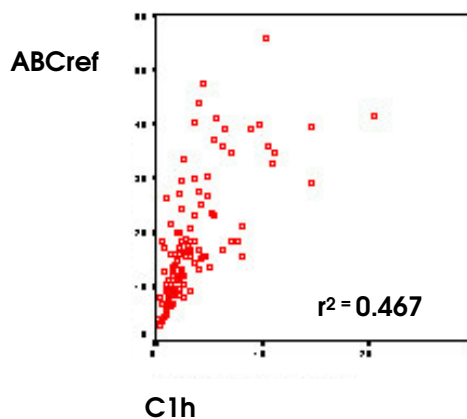


Gráfico 19.

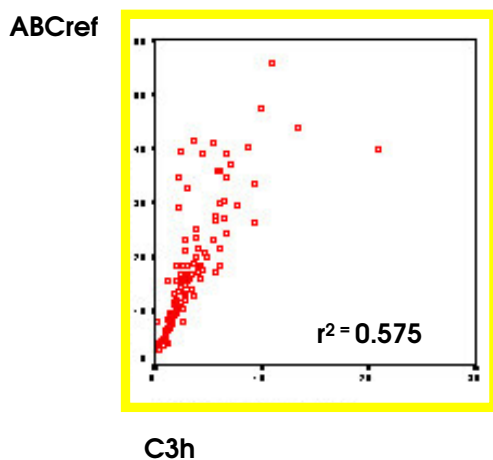
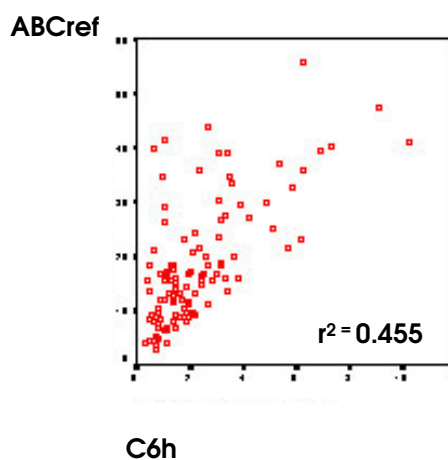


Gráfico 20.



Con este grupo de trabajo se determina la relación entre el ABC y todos los puntos de concentración plasmática del AMF. Mediante el análisis de regresión se obtienen 4 modelos de ecuaciones aplicando el método estadístico de regresión múltiple por pasos en los datos recogidos:

Resumen de modelos

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustada	Error estándar estimación
1	,759 <sup>a</sup>	,575	,571	7,29043
2	,909 <sup>b</sup>	,827	,824	4,67281
3	,972 <sup>c</sup>	,945	,943	2,65256
4	,978 <sup>d</sup>	,957	,956	2,34702

- a. Predictores: (Constante), Concentración a 3h  
 b. Predictores: (Constante), Concentración a 3h ,  
 Concentración a 1h  
 c. Predictores: (Constante), Concentración a 3h ,  
 Concentración a 1h , Concentracion a 6h  
 d. Predictores: (Constante), Concentración a 3h ,  
 Concentración a 1h , Concentracion a 6h ,  
 Concentracion predosis.

Tabla 13.

Todos los modelos son testados para estimar su capacidad de cálculo del ABC de AMF, para realizar la validación se utilizan un total de 110 perfiles farmacocinéticos, se excluyen los perfiles recogidos en el día 1.

Los valores de ABC de AMF de los perfiles en TxH oscilan de 2.76 a 55.68 mg\*h/L (media 18.48 +/-11.14). En el análisis de regresión múltiple por pasos de los datos se extraen los 4 modelos de ecuaciones con mejor poder predictivo de 1,2 y 3 puntos de muestreo, respectivamente:

**MODELO 1.  $ABC = 8.144 + 2.880 \times C3$ .**

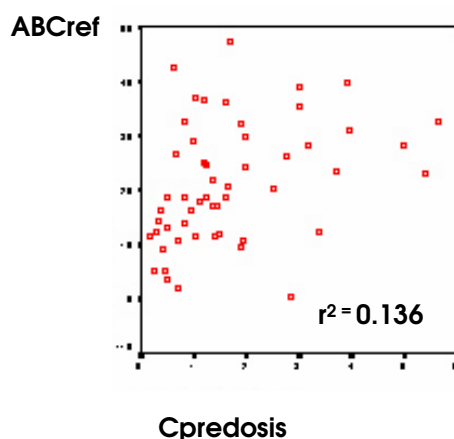
**MODELO 2.  $ABC = 3.904 + 1.736 \times C1 + 2.361 \times C3$ .**

**MODELO 3.  $ABC = 1.172 + 1.564 \times C1 + 1.856 \times C3 + 2.266 \times C6$ .**

**MODELO 4.  $ABC = 0.966 + 0.644 \times Cpre + 1.509 \times C1 + 1.823 \times C3 + 1.922 \times C6$ .**

Una vez obtenidas estas ecuaciones se prueban en el grupo de validación. En los gráficos 21, 22, 23 y 24 se recoge el trazado matricial de las variables del conjunto de datos de concentración de AMF frente al ABC de AMF referencia en esta cohorte de trasplantados cardíacos (n=25). En el análisis de correlación el punto de concentración C3h es, de nuevo, el que muestra mejor coeficiente  $r^2$  (**0.545**) con respecto al ABC (0-6h):

*Gráfico 21.*



*Gráfico 22.*

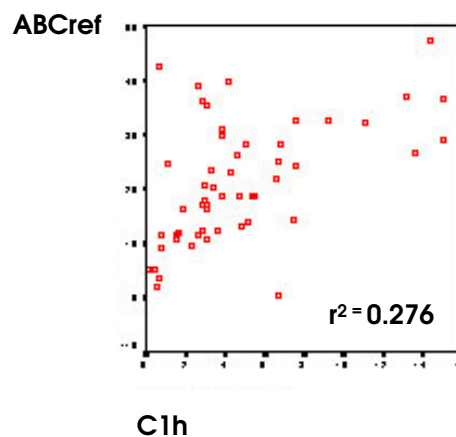


Gráfico 23.

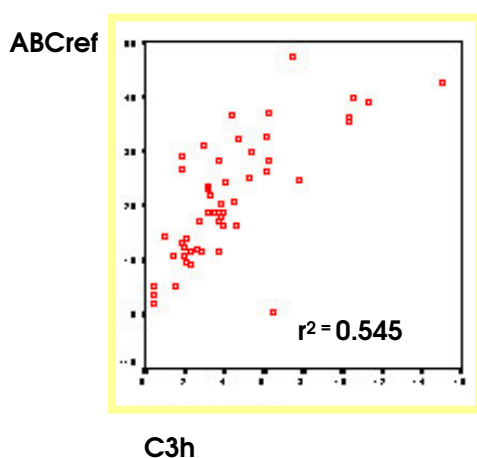
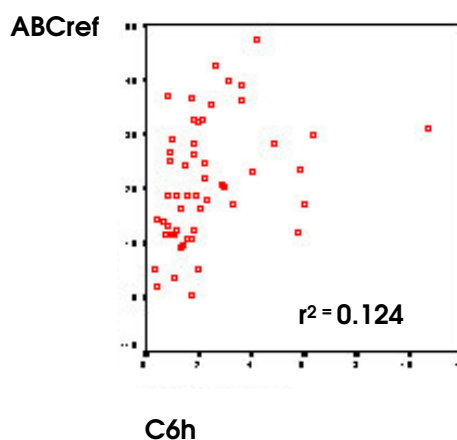


Gráfico 24.



#### 4.6. VALIDACIÓN DE MODELOS DE ESTIMACIÓN ABC.

Para validar los modelos de ecuaciones estimados se calcula su poder predictivo comparando los valores de ABC obtenidos de estas ecuaciones simplificadas con los valores de ABC calculados con el método trapezoidal. Para ello se emplea una valoración simple al estimar el porcentaje del error de predicción.

##### 4.6.1. MODELO 1. $ABC = 8.144 + 2.880 \times C3$ .

Este es el modelo que mejor predice el ABC de AMF de referencia con una sola muestra. En el análisis de correlación se obtuvo una  $r^2$  de 0.575.

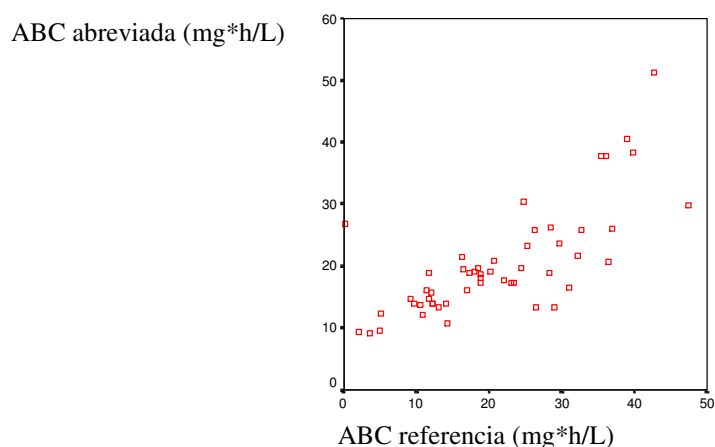
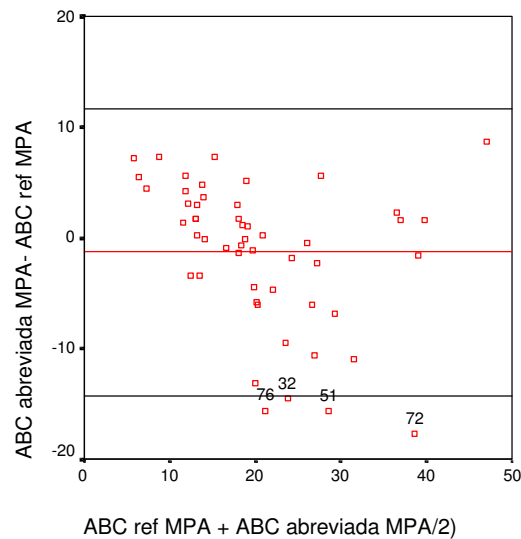


Gráfico 25. Trazado de correlación entre el ABC de referencia y el ABC calculada.

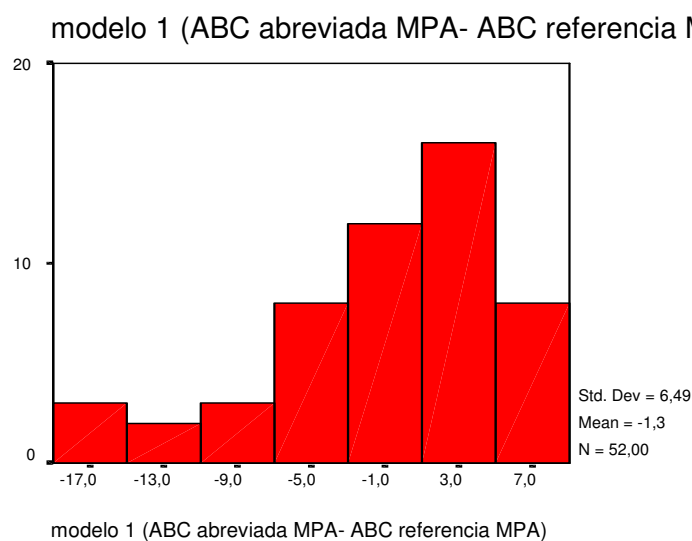


En la comparación de las dos formas de medida de ABC de AMF en el grupo de validación se usa el sencillo procedimiento de Bland y Altman, para evaluar la concordancia entre ambos. En estos gráficos se representa las diferencias entre las dos mediciones frente a su media. Los valores señalados con un número quedan registrados como errores de estimación del modelo.



**Gráfico 26. Trazado de Bland y Altman para modelo 1.**

La distribución de las diferencias en el histograma inferior objetiva un ligero predominio de diferencias negativas. Quedando solamente 4 casos fuera de los márgenes propuestos por Bland y Altman (media  $\pm$  2 DE).



La estadística descriptiva del error de predicción calculado en el modelo 1 se observa en la tabla inferior:

Estadísticos descriptivos			Estadísticos	Error estándar
% error de predicción modelo 1	Media		12,602	8,5763
	IC al 95% para la media	Límite inferior	-4,616	
		Límite superior	29,820	
	Mediana		,239	
	Varianza		3824,788	
	Desviación típica		61,8449	
	Mínimo		-54,0	
	Máximo		340,6	
	Rango		394,6	
	Rango intercuartílico		42,363	

**Tabla 14.**

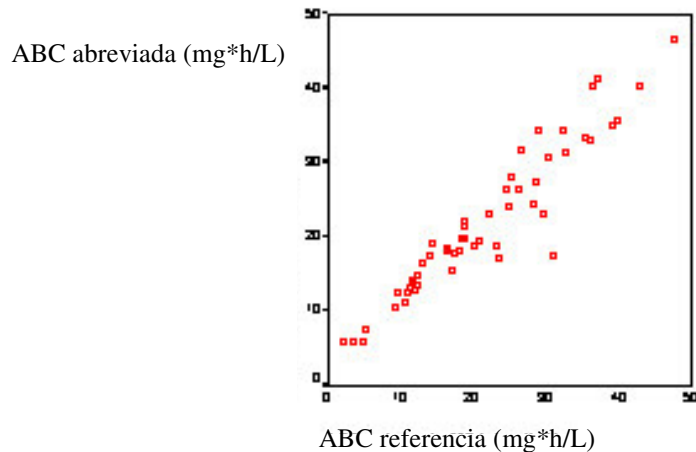
Los resultados de valores extremos de ABC calculados por el modelo 1 en el grupo de validación son registrados, en la tabla inferior, revisándose la morfología de los perfiles farmacocinéticos extremos:

Valores extremos			Case Number	Value
% error de predicción modelo 1	Positivos	1	18	340,6
		2	35	152,2
		3	24	147,1
		4	30	88,8
		5	46	62,6
	Negativos	1	29	-54,0
		2	23	-49,7
		3	47	-46,9
		4	22	-43,1
		5	15	-37,4

**Tabla 15.**

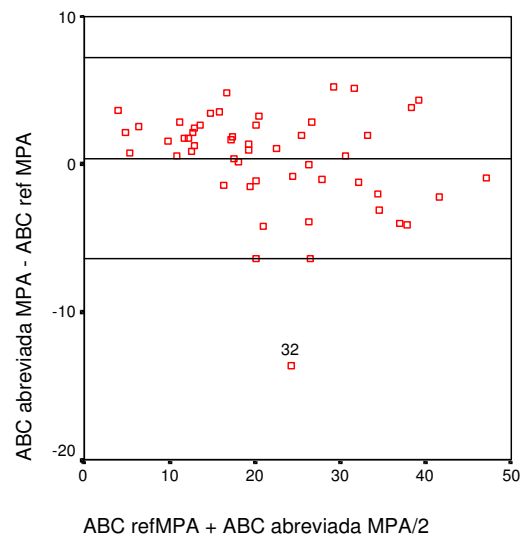
#### **4.6.2. MODELO 2. $ABC = 3.904 + 1.736 \times C1 + 2.361 \times C3$ .**

Este es el modelo que mejor predice el ABC de AMF con dos muestras. En el análisis de correlación se obtuvo una  $r^2$  de 0.827.



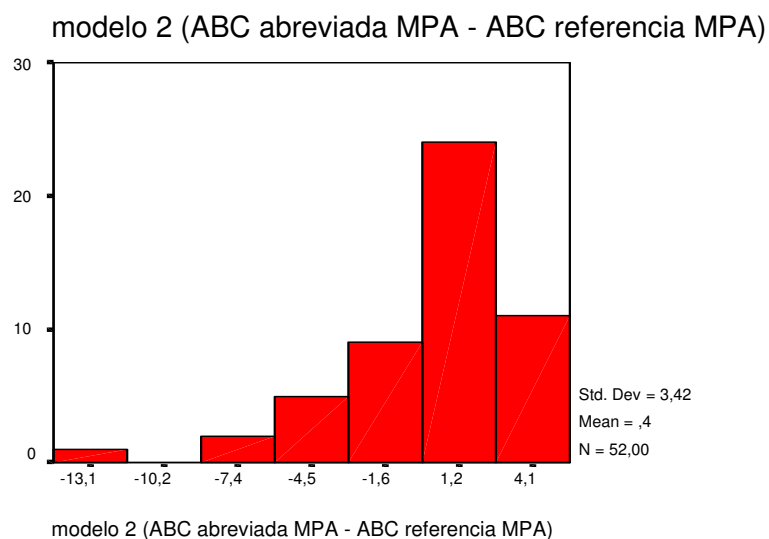
**Gráfico 27. Trazado de correlación entre el ABC de referencia y el ABC calculada.**

En la comparación de las dos formas de medida de ABC de AMF en el grupo de validación se usa el sencillo procedimiento de Bland y Altman. Los valores señalados con un número quedan registrados como errores de estimación del modelo.



**Gráfico 28. Trazado de Bland y Altman para modelo 2.**

La distribución de las diferencias en el histograma inferior objetiva un ligero predominio de diferencias positivas. Quedando solamente 1 caso fuera de los márgenes propuestos por Bland y Altman (media  $\pm$  2 DE).



La estadística descriptiva del error de predicción calculado en el modelo 2 se observa en la tabla inferior:

**Estadísticos descriptivos**

			Estadísticos	Error estándar
% error de predicción modelo 2	Media		9,6946	4,01716
	IC al 95% para la media	Límite inferior	1,6298	
		Límite superior	17,7594	
	Mediana		7,0830	
	Varianza		839,155	
	Desviación típica		28,96818	
	Mínimo		-43,95	
	Máximo		171,74	
	Rango		215,69	
	Rango intercuartílico		21,7552	

**Tabla 16.**

Los resultados de valores extremos de ABC calculados por el modelo 2 en el grupo de validación, son registrados en la tabla inferior, revisándose la morfología de los perfiles farmacocinéticos extremos:

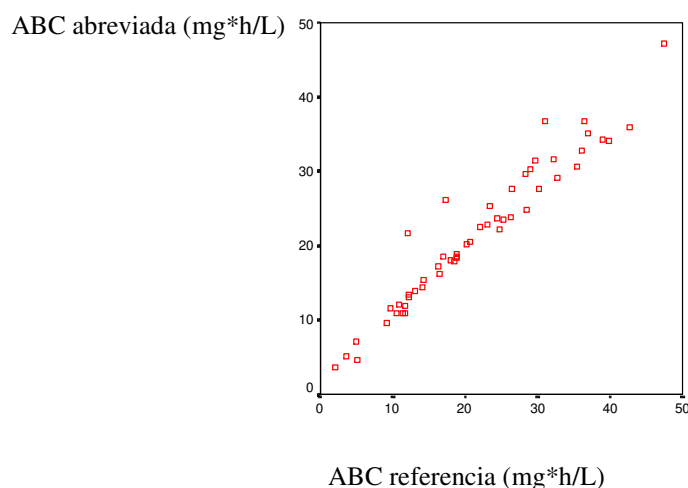
Valores extremos

			Case Number	Value
% error de predicción modelo 2	Positivos	1	18	171,74
		2	35	59,70
		3	24	51,70
		4	31	34,12
		5	36	29,19
	Negativos	1	47	-43,95
		2	50	-27,29
		3	48	-21,57
		4	34	-18,31
		5	1	-13,79

Tabla 17.

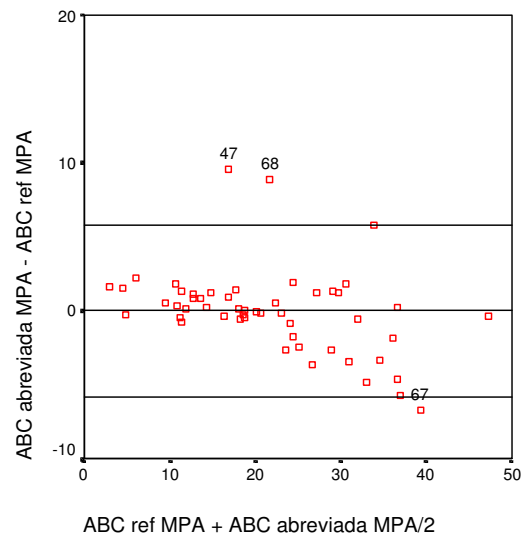
#### **4.6.3. MODELO 3. $ABC = 1.172 + 1.564 \times C1 + 1.856 \times C3 + 2.266 \times C6$ .**

Este es el modelo que mejor predice el ABC de AMF de referencia con tres muestras. En el análisis de correlación se obtuvo una  $r^2$  de 0.945.



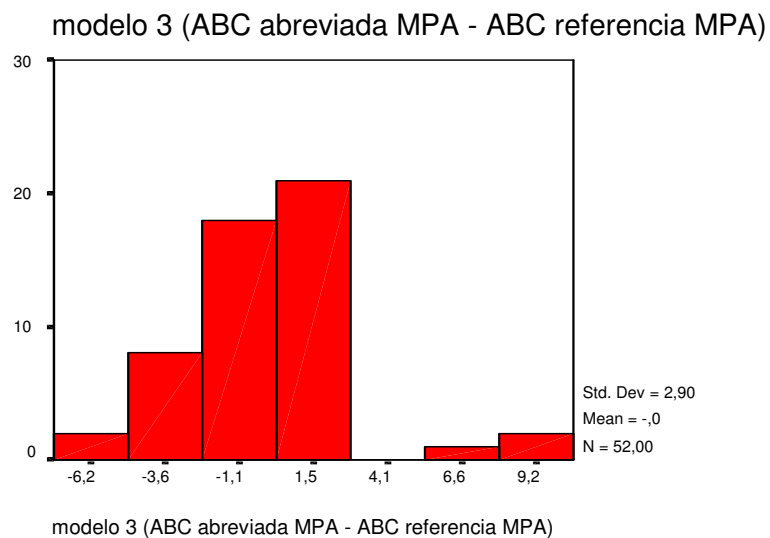
**Gráfico 29. Trazado de correlación entre el ABC de referencia y el ABC calculada.**

En la comparación de las dos formas de medida de ABC de AMF en el grupo de validación se usa el sencillo procedimiento de Bland y Altman. Los valores señalados con un número quedan registrados como errores de estimación del modelo.



**Gráfico 30. Trazado de Bland y Altman para modelo 3.**

La distribución de las diferencias en el histograma inferior objetiva un ligero predominio de diferencias positivas. Quedando solamente 3 casos fuera de los márgenes propuestos por Bland y Altman (media  $\pm$  2 DE)



La estadística descriptiva del error de predicción calculado en el modelo 3 se observa en la tabla inferior:

Estadísticos descriptivos			Estadísticos	Error estándar
% error de predicción modelo 3	Media		5,1497	2,74095
	IC al 95% para la media	Límite inferior	-,3530	
		Límite superior	10,6523	
	Mediana		,4773	
	Varianza		390,666	
	Desviación típica		19,76526	
	Mínimo		-15,80	
	Máximo		79,54	
	Rango		95,35	
	Rango intercuartílico		12,5524	

*Tabla 18.*

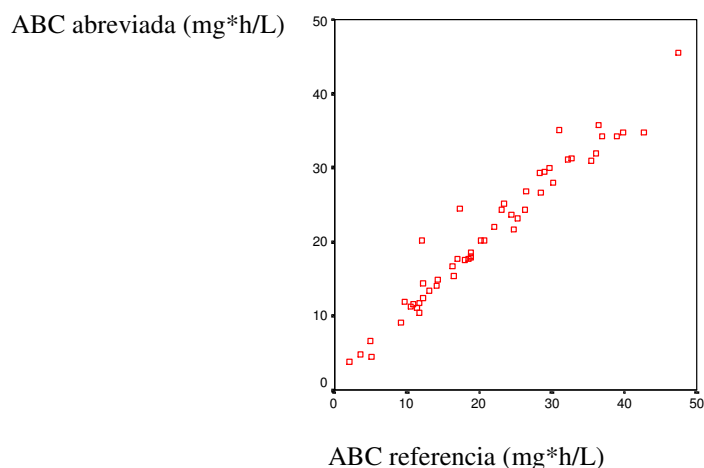
Los resultados de valores extremos de ABC calculados por el modelo 3 en el grupo de validación, son registrados en la tabla inferior, revisándose la morfología de los perfiles farmacocinéticos extremos:

Valores extremos				
			Case Number	Value
% error de predicción modelo 3	Positivos	1	12	79,54
		2	18	74,71
		3	8	51,35
		4	30	43,95
		5	35	42,13
	Negativos	1	7	-15,80
		2	49	-14,48
		3	52	-13,67
		4	37	-12,83
		5	17	-11,97

*Tabla 19.*

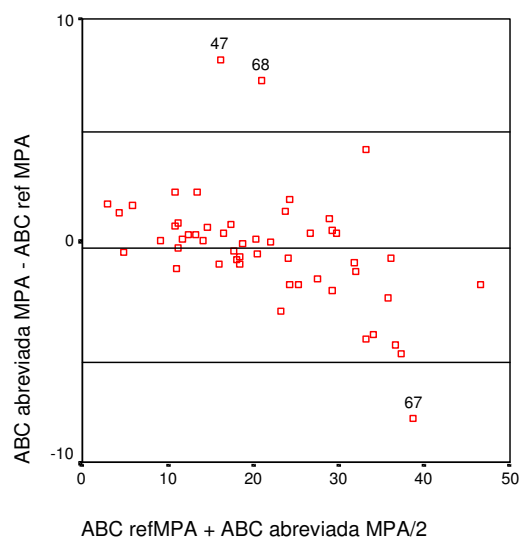
**4.6.4. MODELO 4.  $ABC = 0.966 + 0.644 \times C_{pre} + 1.509 \times C_1 + 1.823 \times C_3 + 1.922 \times C_6$ .**

Este es el modelo que mejor predice el ABC de MPA de referencia con cuatro muestras. En el análisis de correlación se obtuvo una  $r^2$  de 0.957.



*Gráfico 31. Trazado de correlación entre el ABC de referencia y el ABC calculada.*

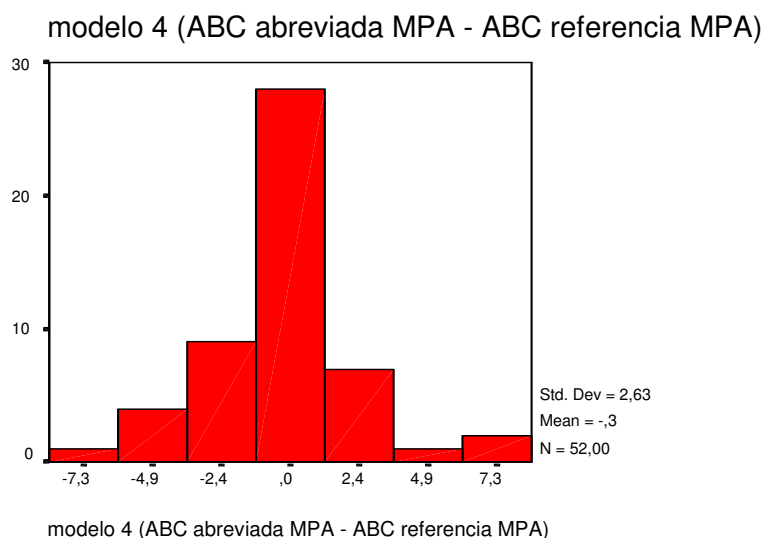
En la comparación de las dos formas de medida de ABC de AMF en el grupo de validación se usa el sencillo procedimiento de Bland y Altman. Los valores señalados con un número quedan registrados como errores de estimación del modelo.



*Gráfico 32. Trazado de Bland y Altman para modelo 4.*



La distribución de las diferencias en el histograma inferior objetiva un ligero predominio de diferencias positivas. Quedando solamente 3 casos fuera de los márgenes propuestos por Bland y Altman (media  $\pm$  2 SD)



La estadística descriptiva del error de predicción calculado en el modelo 4 se observa en la tabla inferior:

**Estadísticos descriptivos**

			Estadísticos	Error estándar
% error de predicción modelo 4	Media		3,3195	2,53085
	IC al 95% para la media	Límite inferior	-1,7614	
		Límite superior	8,4004	
	Mediana		-,4922	
	Varianza		333,071	
	Desviación típica		18,25023	
	Mínimo		-18,74	
	Máximo		77,65	
	Rango		96,40	
	Rango intercuartílico		10,5671	

**Tabla 20.**

Los resultados de valores extremos de ABC calculados por el modelo 4 en el grupo de validación, son registrados en la tabla inferior, revisándose la morfología de los perfiles farmacocinéticos extremos:

Valores extremos

			Case Number	Value
% error de predicción modelo 4	Positivos	1	18	77,65
		2	12	67,79
		3	8	42,00
		4	35	33,97
		5	30	31,22
	Negativos	1	7	-18,74
		2	49	-12,82
		3	51	-12,74
		4	52	-12,60
		5	17	-12,01

Tabla 21.

A modo de resumen, en el gráfico inferior se pueden comparar los errores medios de predicción obtenidos en los 4 modelos abreviados obtenidos, que para todos ellos es  $< \pm 13\%$ , aunque como se puede observar en la figura un mínimo porcentaje de los perfiles queda fuera de estos límites, proporción variable en función del modelo elegido.

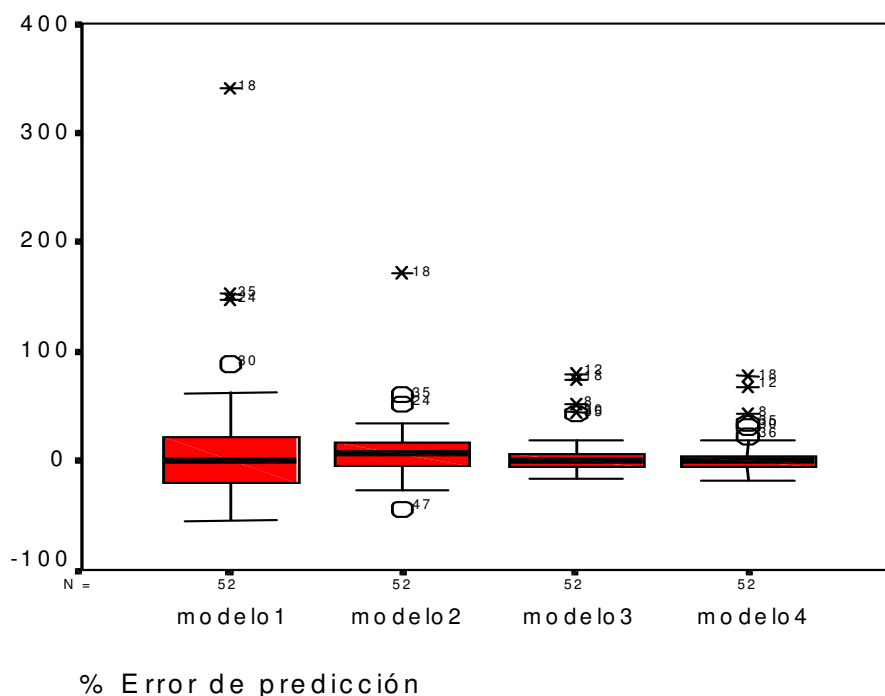


Tabla 22.

#### 4.7. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON MMF.

A continuación se enumeran las principales y más significativas complicaciones acaecidas en las primeras semanas de evolución del trasplante en los dos grupos de estudio.

#### 4.7.1. Trasplante Cardíaco

Caso	Complicaciones	Caso	Complicaciones
1	Enfermedad por CMV Septicemia por Gram +	14	Disfunción renal leve Fiebre
2	Anemia posthemorrágica aguda Anormalidades en la composición de la sangre íleo		Infección asintomática por CMV Hiperglucemia HT-A
	Insuficiencia renal aguda HT-A	15	Anemia no especificada Bacteriemia asociada a catéter
3	Anemia posthemorrágica aguda Fístula anal		Infección por E.coli Quirúrgicas-cardíacas
	Neumonía neumocócica		Taquicardia ventricular paroxística
4	Anemia no especificada Elevación leve transaminasas Fallo derecho leve Hiperglucemia Hiperlipidemia HT-A	16	Enfisema Fallo derecho leve Hemorragia Insuficiencia renal aguda Neumotorax Quirúrgicas-cardíacas
5	Bronquitis Cambio Tac a CsA Encefalopatía	17	Bicitopenia Depresión Desnutrición calórico-proteica Estreñimiento Fallo hepático Fallo renal crónico íleo
	Enfermedad por CMV Infección por Pseudomonas Trombosis		Bacteriemia asociada a catéter Fibrilación ventricular
6	Hipersomnios con apnea de sueño Tensión arterial elevada	18	Otros aislamientos microbiológicos Quirúrgicas-cardíacas
7	Aneurisma cardíaco Colapso pulmonar Derrame pleural Quirúrgicas-cardíacas	19	Fibrilación ventricular Hipercolesterolemia pura Hipersomnios con apnea de sueño
	Taquicardia ventricular paroxística		Quirúrgicas-cardíacas
8	Anemia posthemorrágica aguda Cutánea Fallo derecho leve Tensión arterial elevada Quirúrgicas-cardíacas Neuropatía periférica	20	Disfunción renal leve Fallo derecho leve Hiperlipidemia HT-A Úlcera decúbito
9	Anemia no especificada Anormalidades en la composición de la sangre Depresión	21	Disfunción renal leve Fallo derecho leve
	Fiebre	22	Bacteriemia por Gram+ Fibrilación auricular Infarto agudo miocardio
10	Insuficiencia renal aguda HT-A Quirúrgicas-cardíacas		Neumonía Neumotorax Quirúrgicas-cardíacas
11	Anemia no especificada Hiperglucemia Hiperlipidemia HT-A	23	Taquicardia ventricular paroxística Anemia no especificada Distrofia muscular progresiva
12	Bronquitis Desequilibrio metabólico Elevación transaminasas /LDH Insuficiencia pulmonar HT-A	24	Candidiasis pulmonar Disfunción primaria del injerto Infarto agudo miocardio Neumonía Quirúrgicas-cardíacas
	Síndrome coronario intermedio		Síndrome coronario intermedio Vías urinarias
13	Descamación yemas dedos Dolores osteomusculares Insuficiencia renal aguda Fibrilación auricular Hemorragia Hiperlipidemia	25	Bicitopenia Infarto agudo miocardio Hipotiroidismo Neumonía
	Retirada Tac Temblor		

La **evaluación de la seguridad** del tratamiento IMPs tiene en cuenta, principalmente, la incidencia de infecciones, en esta serie que se presentan en 9 pacientes (36%). Además se analiza la existencia de toxicidad hematológica que aparece en 7 pacientes (28%).

De ese 36%, el 78% de pacientes presenta algún pico de concentración de AMF a la hora de la dosis por encima de 7.0 mcg/mL en la primera semana del trasplante, en anexo 3 de la página 136 se puede observar la morfología de los perfiles farmacocinéticos caso por caso. Paralelamente, en 5 pacientes con anemia por causa no especificada se anotaron concentraciones por encima de ese punto de corte para la Cmax.

De la misma forma, se registraron 2 incidencias en el tratamiento inmunosupresor que obligó en un caso a la retirada de Tac y conversión a rapamicina por fallo renal agudo y, en el otro caso, a sustitución por CsA por síndrome de rigidez diaforético provocado por Tac.

### **Evaluación de eficacia**

En la siguiente tabla de contingencia se observa que de los 10 perfiles con ABC de AMF < 20 mg x h/L en los pacientes en el día 1 postrasplante, 7 de ellos (70%) presentaron rechazo 3A en alguna de las biopsias regladas dentro del primer mes o fueron exitus posteriormente, mientras que de los 4 pacientes con ABC de AMF  $\geq$  20 mg \* h/L, 1 paciente (25%) experimentó rechazo y otro fue exitus.

**Tabla de contingencia ABC MPA\*Rechazo injerto( se incluyen exitus) Día 1**

			presencia rechazo injerto			Total
			No	Sí(rechazo 3A)	exitus	
ABC < 20 MPA	Recuento	3	5	2	10	
	% de ABC MPA	30,0%	50,0%	20,0%	100,0%	
>=20	Recuento	2	1	1	4	
	% de ABC MPA	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%	
Total	Recuento	5	6	3	14	
	% de ABC MPA	35,7%	42,9%	21,4%	100,0%	

**Tabla 23.**

El mismo análisis se realiza en el día 2 postrasplante y se observa que de los 6 perfiles con ABC de AMF < 20 mg \* h/L, 3 de ellos (50%) presentaron rechazo 3A en alguna de las biopsias regladas realizadas dentro

del primer mes o fueron exitus posteriormente, mientras que en los 11 pacientes con ABC de AMF  $\geq 20$  mg \* h/L, no se produjo rechazo 3A y 3 (27.3%) fueron exitus.

**Tabla de contingencia ABC MPA\*Rechazo injerto (se incluyen exitus) Día 2**

			presencia rechazo injerto			Total
			No	Sí (rechazo 3A)	exitus	
ABC <20 MPA	Recuento	3	2	1	6	
	% de ABC MPA	50,0%	33,3%	16,7%	100,0%	
>=20	Recuento	8		3	11	
	% de ABC MPA	72,7%		27,3%	100,0%	
Total	Recuento	11	2	4	17	
	% de ABC MPA	64,7%	11,8%	23,5%	100,0%	

**Tabla 24.**

En el día 3 postrasplante se observa que de los 8 perfiles con ABC de AMF  $< 20$  mg \* h/L de los pacientes, en 4 de ellos (50%) se presenta rechazo 3A en alguna de las biopsias regladas realizadas dentro del primer mes, mientras que de los 15 pacientes con ABC de AMF  $\geq 20$  mg \* h/L, solamente se produjo 1 rechazo 3A(6.7%) y 3 fueron exitus.

**Tabla de contingencia ABC MPA\*Rechazo injerto (se incluyen exitus) Día 3**

			presencia rechazo injerto			Total
			No	Sí (rechazo 3A)	exitus	
ABC <20 MPA	Recuento	4	4		8	
	% de ABC MPA	50,0%	50,0%		100,0%	
>=20	Recuento	11	1	3	15	
	% de ABC MPA	73,3%	6,7%	20,0%	100,0%	
Total	Recuento	15	5	3	23	
	% de ABC MPA	65,2%	21,7%	13,0%	100,0%	

**Tabla 25.**

Finalmente, en el día 7 postrasplante se observa que de los 12 perfiles con ABC de AMF  $< 20$  mg \* h/L de los trasplantados, 4 de ellos (33,3%) presentaron rechazo 3A en alguna de las biopsias regladas realizadas dentro del primer mes, mientras que en los 11 pacientes con ABC de AMF  $\geq 20$  mg \* h/L, solamente se produjo 1 rechazo 3A (9.1%) y 2 fueron exitus.

**Tabla de contingencia ABC MPA\*Rechazo injerto (se incluyen exitus) Día 7**

			presencia rechazo injerto			Total
			No	Sí (rechazo 3A)	exitus	
ABC MPA	<20	Recuento	7	4	1	12
		%de ABC MPA	58,3%	33,3%	8,3%	100,0%
	>=20	Recuento	8	1	2	11
		%de ABC MPA	72,7%	9,1%	18,2%	100,0%
Total		Recuento	15	5	3	23
		%de ABC MPA	65,2%	21,7%	13,0%	100,0%

**Tabla 26.**

Por otra parte, la significación estadística ( $p < 0.05$ ) de los valores de ABC de AMF en el global de perfiles recogidos, excluyendo aquellos perfiles de pacientes que fueron exitus, en el periodo inmediato del postrasplante en función de la presencia o no de rechazo ha sido calculada mediante la Chi-cuadrado de Pearson. La primera tabla que aparece es la de contingencia, en la que se observa que se recogieron 22 rechazos 3A en biopsias recogidas dentro del primer mes postrasplante y 49 perfiles farmacocinéticos de pacientes en los que no se desarrolló rechazo 3A. Observando las filas se encuentra que existen 37 perfiles que presentan un ABC de AMF < de 20 y 34 perfiles presentan un valor igual o superior.

**Tabla de contingencia ABC MPA\*presencia rechazo injerto**

			presencia rechazo injerto		Total
			No	Sí (rechazo 3A)	
ABC MPA	<20	Recuento	20	17	37
		% de ABC MPA	54,1%	45,9%	100,0%
		%de presencia rechazo injerto	40,8%	77,3%	52,1%
		% of Total	28,2%	23,9%	52,1%
	>=20	Recuento	29	5	34
		% de ABC MPA	85,3%	14,7%	100,0%
		%de presencia rechazo injerto	59,2%	22,7%	47,9%
		% of Total	40,8%	7,0%	47,9%
Total		Recuento	49	22	71
		% de ABC MPA	69,0%	31,0%	100,0%
		%de presencia rechazo injerto	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	69,0%	31,0%	100,0%

**Tabla 27.**

La tabla inferior nos informa del resultado del contraste de hipótesis. En este caso la hipótesis alternativa es que existe asociación entre el factor de riesgo (ABC de AMF) y la enfermedad (rechazo del injerto) mientras que la hipótesis nula es que no existe dicha asociación. Este contraste se resuelve, con la chi-cuadrado 8.086, que para un grado de libertad arroja un valor de "p" de 0,004. La última tabla que aparece es la de riesgos, suponiendo que la enfermedad sea la presencia de rechazo del injerto, y el riesgo relativo, suponiendo que la enfermedad sea la ausencia de rechazo.

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)	Sig. Exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,086 <sup>b</sup>	1	,004		
Corrección de continuidad	6,691	1	,010		
Razón de verosimilitud	8,452	1	,004		
Estadístico exacto de Fisher				,005	,004
Asociación lineal por lineal	7,972	1	,005		
N de casos válidos	71				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,54.

**Tabla 28.**

#### Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95 %	
		Inferior	Superior
Razon de las ventajas para ABC MPA (<20 / >=20)	,203	,064	,640
Para la cohorte presencia rechazo injerto = No	,634	,456	,880
Para la cohorte presencia rechazo injerto = Sí (rechazo 3A)	3,124	1,294	7,545
N de casos válidos	71		

**Tabla 29.**

En resumen, los pacientes con ABC de AMF < 20 mg x h/L tienen 3.124 veces más probabilidad de padecer rechazo 3A que aquellos que tienen un ABC de AMF  $\geq$  a 20, con intervalo de confianza (al 95%) que oscila entre 1.294 y 7.545.

#### 4.7.2. Trasplante Hepático

Caso	Complicaciones	Caso	Complicaciones
1	Diarreas	13	Anemia no especificada
	Plaquetopenia		Cálculo vesícula biliar
	Síndrome hepatorenal		Infección
2	Candidiasis bucal	14	Tensión arterial elevada
	Desorientación temporoespacial		Bacteriemia asociada a catéter
	Diarreas		Fallo renal
3	Fiebre	15	Infección
	Gastroenteritis (efecto adverso fármaco)		Pancitopenia
	Neumonía por Klebsiella		Quirúrgicas-urinarias
4	Síndrome hepatorenal	16	Retirada MMF
	Gastritis		Anemia posthemorrágica aguda
	HT-A		Ansiedad
5	Síndrome hepatorenal	17	Quirúrgicas-respiratorias
	Desnutrición calórico-proteica		Ascitis
	Neumotorax		Disfunción abdominal
6	Seroma postoperatorio infectado	18	Infección
	Síndrome hepatorenal		Trombosis
	Embolismo e infarto pulmonar		Disfunción primaria del injerto
7	Hiperesplenismo	19	Estenosis
	Infección		Fallo renal
	Quirúrgicas-respiratorias		Ascitis
8	Síndrome hepatorenal	20	Fallo renal
	Ascitis		Infección
	Bacteriemia asociada a catéter		Obstrucción conducto biliar
9	Colapso pulmonar	21	Quirúrgicas-gastrointestinales
	Coma		Bacteriemia asociada a catéter
	Hematoma		Colangitis
10	Síndrome hepatorenal	22	Fibrilación auricular
	Fallo renal		Colangitis por E.coli
	Hemorragia		Fallo renal
11	Plaquetopenia	23	Quirúrgicas-urinarias
	Retirada Tac		Anemia no especificada
	Fallo renal		Ascitis
12	HT-A	24	Infección por E.coli
	Rechazo agudo celular		Insuficiencia venosa periférica
	Ascitis		Colangitis
13	Enfermedad por CMV	25	Diarreas
	Fallo renal		Disfunción primaria del injerto
	Hepatotoxicidad		Gastritis sin mención de hemorragia
14	Hiperesplenismo	26	Neuritis óptica
	Íleo		Diarreas
	Neumonía		Enfermedad cardíaca hipertensiva
15	Disfunción primaria del injerto	27	Hematoma
	Fallo renal		Úlcera
	Hemorragia		Íleo
16	Hepatotoxicidad	28	Infección
	Íleo		Rechazo agudo celular
	Infección por E.coli		Fallo renal
17	Rechazo agudo celular	29	Plaquetopenia
	Retirada CsA / Bajada dosis MMF		Cefalea
	Bacteriemia asociada a catéter		Fallo renal
18	Fallo renal	30	Anemia no especificada
	Infección por E.coli		HT-A
	Plaquetopenia		Íleo
19	Rechazo agudo celular	29	Trombosis
	Plaquetopenia		Bajada dosis MMF
	Rechazo agudo celular		Gastritis sin mención de hemorragia
20	Desorientación temporoespacial	30	Infección
	Disfunción primaria del injerto		Insomnio
	Fallo renal		Plaquetopenia
21	Gastroenteritis y colitis tóxicas	30	Disfunción primaria del injerto
	Infección		Fallo renal
	Plaquetopenia		Gastritis sin mención de hemorragia
22	Rechazo agudo celular	30	Fallo renal
	Tensión arterial elevada		Gastritis sin mención de hemorragia



A continuación el resto de pacientes de este grupo:

Caso	Complicaciones	Caso	Complicaciones
31	Enfermedad cardíaca	48	Bronquitis
	Hemorragia		Gastritis sin mención de hemorragia
	Trombosis		Infección
32	Bajada dosis MMF	49	Neumotorax
	Enfisema		Infección
	Gastritis sin mención de hemorragia	50	Seroma postoperatorio infectado
	HT-A		Hiperesplenismo
	Hiperesplenismo	51	Infección
	Plaquetopenia		Anormalidades en la composición de la sangre
	Rechazo agudo celular		Bacteriemia asociada a catéter
33	Anemia no especificada		Cardíacas
	Derrame pleural		Neumotorax
	Disfunción primaria del injerto	52	Gastrointestinales
	Infección por E.coli		Íleo
	Quirúrgicas-urinarias	53	Neurológicas
34	Anemia no especificada		Colapso pulmonar
	Ascitis		Fallo renal
	HT-A		Infección
	Rechazo agudo celular	54	Ansiedad
35	Colapso pulmonar		Hiperesplenismo
	Desorientación temporoespacial		Trombosis
	Infección por E.coli	55	Alergia
	Reflujo gastroesofágico		Hiperesplenismo
36	Disfunción primaria del injerto		Neumonía
	Encefalopatía	56	Hiperesplenismo
	Fallo renal crónico		Trombosis
	Hemorragia		Úlcera
	Infección	57	Anemia posthemorrágica aguda
	Pancitopenia		Infección
	Rechazo agudo celular		Polineuropatía
	Retirada MMF y Tac(conversión rapamicina)		Úlcera
37	Disfunción primaria del injerto	58	Fallo renal
	Fallo renal		Gastritis sin mención de hemorragia
	Hiperglucemias		Hiperesplenismo
	Intolerancia alimenticia		Infección
	Infección		Íleo
	Rechazo agudo celular	59	Bicitopenia
	Retirada CsA		Fallo renal
38	Neumonía		Hemorragia
39	Coma		HT-A
	Enfisema		Infección
40	Insuficiencia venosa periférica	60	Anormalidades en la composición de la sangre
	Hiperesplenismo		Bronquitis
	Plaquetopenia		Reflujo gastroesofágico
41	Anemia posthemorrágica aguda	61	Derrame pleural
	Infección		Fallo renal
	Insuficiencia pulmonar		Infección
	Úlcera	62	Anemia posthemorrágica aguda
42	Atresia biliar		Ascitis
	Anomalías pancreáticas		Fallo renal
	Infección		Gastrointestinales
	Trombosis		Vías urinarias
43	Hemorragia	63	HT-A
	HT-A		Seroma postoperatorio infectado
	Infección	64	Derrame pleural
	Respiratorias		Respiratorias
44	Anemia posthemorrágica aguda		Vías urinarias
	Candidiasis bucal	65	Ansiedad
	Derrame pleural		Derrame pleural
	Enfermedad por CMV		Gastritis sin mención de hemorragia
45	Ascitis	66	Hemorragia
	Colapso pulmonar		Seroma postoperatorio infectado
	Gastritis sin mención de hemorragia	67	Anormalidades en la composición de la sangre
	Infección por E.coli		Ansiedad
46	Bacteriemia asociada a catéter		HT-A
	Gastrointestinales		Infección
	Neumotorax		Seroma postoperatorio infectado
	Pancreatitis aguda	68	Ascitis
47	Aneurisma		Hiperesplenismo
	Gastrointestinales		Insuficiencia pulmonar
	Infección		
	Rechazo agudo celular		

En las tablas anteriores se enumeran los acontecimientos adversos, paciente por paciente.

La **evaluación de la seguridad** del tratamiento IMPs tiene en cuenta la incidencia de infecciones, en esta serie se presenta en 40 pacientes (59%). Además se analiza la existencia de toxicidad hematológica que se presenta en 17 pacientes (25%).

Del total de pacientes con infecciones, el 47% de pacientes presenta algún pico de concentración de AMF por encima de 7.0 mcg/mL en la primera semana del trasplante, estos picos se presentaron en la mayoría de los casos a la hora, aunque también se registraron picos a las 3 y 6h. 6 pacientes presentaron SHR, en otros 7 se constató DPI y se registraron 12 pacientes con hiperglucemias de novo. En el anexo 4 de la página 163 se puede observar la morfología de los perfiles farmacocinéticos caso por caso. El resto de pacientes no muestra concentraciones por encima del punto de corte, pero en algunos de ellos se observan concentraciones predosis por encima del margen propuesto en la literatura.

Asimismo, se registraron 7 incidencias en el tratamiento inmunosupresor que obligó en dos casos a la retirada de Tac y MMF con conversión a rapamicina por fallo renal agudo, en otros dos casos se retiró la CsA y en 3 pacientes se redujo la dosis de MMF a 1.5 g/día administrándose cada 8 horas.

### **Evaluación de eficacia**

La realización de biopsias hepáticas en nuestros pacientes, como se indicó en el apartado de material y métodos, no estuvo programada con biopsias de protocolo como en TxC en estas primeras semanas del trasplante. No pudiéndose realizar el mismo tipo de análisis estadístico.

En su defecto, se registraron las complicaciones del injerto: 9 casos de rechazo agudo celular y 7 pacientes con DPI. Lo que supuso unos porcentajes del 13% y 10%, respectivamente.

## **5. Discusión**

## **5.DISCUSIÓN.**

La monitorización de niveles plasmáticos de IMPs constituye actualmente una práctica de laboratorio clave para evitar el rechazo del injerto y los efectos secundarios asociados al empleo de estos medicamentos. A día de hoy, se observa un interés creciente por su conocimiento, circunstancia corroborada por las recientes y numerosas publicaciones sobre este campo de investigación clínica. (10, 77, 103, 120, 124-125)

Hale y cols. (149) en un estudio randomizado de concentración controlada demostraron claramente que tanto la C<sub>min</sub> de AMF como el ABC de AMF se asocian con la incidencia de rechazo agudo pero no con los efectos secundarios, a su vez estos autores observan una sorprendente disminución en el aclaramiento del AMF a lo largo de los primeros meses, cambio que motiva que el aclaramiento de ABC de AMF final a los 6 meses sea un 50% superior al ABC objetivo predefinido, a pesar de las reducciones en la dosis en la mayoría de los pacientes tras el día 21. El análisis más exhaustivo de estos datos puso de manifiesto que existe una fuerte relación farmacocinética/farmacodinámica para el ABC de AMF y la posibilidad de desarrollar un rechazo agudo. Por otra parte, los efectos secundarios característicos del tratamiento con MMF parecían estar relacionados con la dosis del fármaco, pero no con las concentraciones plasmáticas de AMF.

Desde entonces, y a pesar de que no está claro si la medición de las concentraciones valle de AMF repetitivas es superior a la medición de ABC de AMF, y en vista de la debilidad de las correlaciones entre la C<sub>min</sub> y ABC de AMF, se postula la idea que indica más apropiado realizar el control de esta terapia con el ABC desde la fase de inducción al trasplante. En la presente tesis se ha realizado el seguimiento a 68 pacientes trasplantados de hígado y a 25 trasplantados de corazón en tratamiento con MMF, y a ellos se hará referencia en lo sucesivo.

### **5.1.CARACTERÍSTICAS GENERALES TRASPLANTE HEPÁTICO**

La tasa de TxH en España es la más elevada del mundo y se sitúa en torno a 24 por millón de habitantes, (150) para lograr estos resultados ha sido clave la contribución del "Virgen del Rocío", que se constituye en centro de referencia para la Comunidad Andaluza con una actividad

acumulada a día de hoy de más de 500 TxH realizados, Sevilla con 29.6 TxH/ por millón de población, supera la actividad trasplantadora media andaluza y a la española (24.7). Los pacientes incluidos en este trabajo son una muestra representativa del total de pacientes trasplantados en los HUVR durante los años 2002-2003. Por ello, la comparación con los resultados totales de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y TxH de esos años es válida.

El porcentaje de hombres (74 %) es muy superior al de mujeres (26%) debido probablemente a que el hábito de beber está más arraigado en los hombres. Respecto a la edad, la media de 52.3 años, con un rango entre 28 y 67, es cada vez algo mayor y el límite de 65 años es ya relativo. La indicación de trasplante en Sevilla se ha incrementado para la cirrosis por VHC, pero la principal causa de trasplante sigue siendo la cirrosis alcohólica pura. La introducción del sistema de puntuación MELD coexiste en este estudio con la clasificación clásica de Child-Pough para la priorización de pacientes en la lista de espera.

Respecto a los donantes son cada vez de mayor edad, falleciendo por patología cerebrovascular y con fármacos para su mantenimiento, lo que se traduce en un mayor número de órganos subóptimos, a pesar de ello la supervivencia actuarial de nuestro grupo se encuentra dos puntos por encima de los datos del Registro Europeo de TxH. (150) Lo más destacable en esta serie es la baja tasa de rechazo agudo que precisa tratamiento, que se ha conseguido desde que se aplica la inmunosupresión personalizada a cada paciente, a ello ha contribuido el uso de fármacos como daclizumab utilizado en pacientes con alto riesgo inmunológico, se ahorra al máximo el uso de esteroides en algunos pacientes, y además previene la toxicidad aguda por anticalcineurínicos. (151)

A lo largo del tiempo de estudio se observa una disminución de los tiempos de isquemia fría del órgano y del consumo de hemoderivados.

Relativo a los datos bioquímicos registrados se observa en estos primeros días el aumento de al menos 4-5 veces de la actividad de las transaminasas por encima del límite superior del rango normal, la concentración de bilirrubina es muy variable, y depende de la naturaleza de la enfermedad pretrasplante, a menudo se asocia con un ligero aumento de sus metabolitos en esta primera semana, estando su concentración aumentada en algunos de los pacientes en el postrasplante como consecuencia del daño del injerto durante la cirugía y por las transfusiones

de sangre. En resumen, según el grado de daño hepático asociado a la isquemia sufrida por el injerto o por la aparición de DPI, los valores de transaminasas, el flujo biliar, los marcadores de colestasis y la coagulopatía de estos pacientes se van a mover de los valores de referencia. (152)

## **5.2.CARACTERÍSTICAS GENERALES TRASPLANTE CARDÍACO**

Hasta la fecha se han realizado aproximadamente 40.000 TxC en todo el mundo, observando una mejora sustancial en la supervivencia del paciente y del injerto en las últimas tres décadas, según datos del Registro Español de TxC la supervivencia del injerto al primer año es del 76% y la supervivencia media del injerto de 11.4 años. (153) Por su parte, el programa de TxC del "Virgen del Rocío" se ha estabilizado en torno a 15-20 trasplantes anuales, con una supervivencia anual del 85% y una acumulada a los 12 años de aproximadamente el 60%. En los últimos años, el número de TxC en España ha descendido en casi todos los centros debido a la implantación de nuevos tratamientos médicos y quirúrgicos.

Los pacientes incluidos en este trabajo son una muestra representativa del total de pacientes trasplantados en el Hospital, por ello, la comparación con los resultados totales de la Unidad Funcional de TxC de esos años es válida.

El porcentaje de hombres (88%) es muy superior al de mujeres (12%), debido a la mayor incidencia de cardiopatía isquémica en varones. Respecto a la edad, la media de 45.3 años, con un rango entre 17 y 62 con la agrupación de la mayoría de los pacientes alrededor de 55 años.

Respecto a la situación clínica de los receptores se observa como aumentan los FR asociados, la hipertensión pulmonar y las reoperaciones previas, sin embargo, a pesar de empeorar estas características de los receptores, la mortalidad global y debido a complicaciones graves ha ido disminuyendo progresivamente y ahora problemas como el rechazo agudo, las infecciones o el fallo renal postrasplante, aunque aumentan la morbilidad y estancias no suponen una causa de mortalidad predominante.

Los inhibidores de la calcineurina son la base del tratamiento inmunosupresor e imprescindibles en la mayoría de los pacientes, el problema de estos fármacos es que se relacionan con nefrotoxicidad, y a pesar de que este problema responde bien a la reducción de la dosificación,

en el momento, se siguen protocolos de disminución e incluso supresión de los mismos sustituyéndose por sirolimus y everolimus, en pacientes con insuficiencia renal progresiva secundaria a su uso. (154) En este momento de revolución de pautas inmunosupresoras, se hace más evidente la necesidad de un control más estricto por el laboratorio desde la etapa de inducción al trasplante. (155-156)

Por otro lado, el rechazo crónico continúa siendo la mayor causa de mortalidad postrasplante y el mayor problema sobre la supervivencia a largo plazo del injerto, en estos pacientes el objetivo principal a lograr es disminuir al máximo la vasculopatía del injerto, que se manifiesta como una forma acelerada de enfermedad coronaria afectando a las arterias y venas intramiocárdicas y epicárdicas. En ese afán, se deben hacer esfuerzos por reducir la incidencia de FR como los episodios de rechazo agudo celular, la infección por CMV, hiperlipidemia, la HT-A y la resistencia a la insulina que son situaciones que se pueden reducir con un mejor ajuste posológico de los fármacos IMPs.

En esta línea, está la inducción de pacientes con los nuevos anticuerpos monoclonales, que se ha asociado a cifras menores de antigenemia CMV positiva, menos rechazo y menos nefrotoxicidad y básicamente mejor tolerabilidad y menos efectos secundarios. Todo ello se refleja claramente en los datos bioquímicos recogidos, donde se observa un descenso significativo de pacientes respecto a otras series con fallo renal agudo en la primera semana postrasplante. A esta situación ha contribuido, sin lugar a dudas, el uso de protocolos con dosis bajas de esteroides que tienen una multitud de efectos secundarios, esta disminución o incluso suspensión de los esteroides se compensa con el mejor nivel de inmunosupresión de las combinaciones MMF con CsA o Tac.

Respecto a los donantes la edad media está lentamente aumentando, con un mayor peso del número de donaciones locales, lo que probablemente influya en la discreta mejora de resultados en comparación con otros años al haber disminuido el tiempo medio de isquemia del órgano. Se observa una tendencia a la baja en el número de complicaciones acontecidas a pesar del discreto aumento de los datos de comorbilidad en los receptores, con cifras ligeramente superiores de supervivencia anual o lo que es lo mismo, una disminución de la tasa de mortalidad correspondiente al periodo evaluado.

### 5.3. CONCENTRACIONES Y VALORES DE ABC DE AMF.

Aunque la recomendación de una dosis fija de MMF fue la norma cuando se introdujo el fármaco, la información obtenida a partir de los estudios farmacocinéticos controlados ha estimulado el interés por la medición de niveles de AMF y proporcionado, al mismo tiempo, una base sólida para realizar ajustes posológicos para guiar de un modo más correcto esta terapia. (157) Las directrices para determinar un intervalo terapéutico de AMF en el periodo inicial tras el trasplante se formularon por primera vez por un panel de expertos en 1998, (118) posteriormente, se han publicado más datos, eminentemente clínicos, y guías de actuación sobre la monitorización terapéutica del fármaco. (119-120)

#### 5.3.1. ABC (0-6h) de AMF.

La recomendación inicial de Shaw considera que un valor de ABC de AMF total de 20 mg x h/L o superior es una elección razonable para lograr una inmunosupresión adecuada en pacientes adultos trasplantados renales en el periodo postoperatorio inmediato. En un estudio más reciente, el mismo grupo, (120) vuelve a recordar que el método más exacto para medir el grado de exposición del paciente al fármaco es la medida del ABC de AMF (0-12h), en este nuevo escrito se ajusta su valor diana entre 30-60 mg x h/L para dicho periodo cuando se administra junto a CsA, valores inferiores se asocian a un mayor riesgo de rechazo agudo al igual que valores de  $C_{min} < 1$  mg/L, además, se indica que valores  $> 6$  mg/L se asocian con problemas de toxicidad.

Lo ideal para un cálculo preciso de ABC es realizar una extracción de 9 a 10 muestras obtenidas a diferentes tiempos. En general, y debido a la complejidad que conlleva la realización de estas curvas en la rutina asistencial, su implantación en los hospitales es muy reducida. Como alternativa para superar esta situación se propone, (122,129,130,143), la realización de curvas simplificadas con la obtención de 3 a 5 muestras en un periodo de 4 a 6 horas, entre las que se incluyen la  $C_{min}$  y la  $C_{6h}$  postdosis. En estos estudios, la correlación entre las curvas simplificadas y las completas son buenas, a pesar de ello no existe consenso sobre cual es la mejor estrategia para la obtención de éstas en los diferentes tipos de trasplante y para cada etapa postrasplante. Varios autores, concluyen que se necesita más experiencia y más resultados obtenidos con un mayor número de pacientes de diferentes poblaciones para estandarizar su uso.



Sin embargo, el uso por el laboratorio de este tipo de estrategias es evidente que ha afinado los márgenes terapéuticos en diferentes tipos de trasplantes, proporcionando una base experimental que garantiza la mayor efectividad de las nuevas combinaciones de IMPs. Con esta base y dado que la recogida múltiple de muestras de sangre no es práctica y además es costosa, se evaluaron varias estrategias de muestreo limitado para calcular en nuestro entorno el ABC del fármaco, se elige el modelo de Willis y cols. (129) con 4 muestras (0, 1, 3 y 6 horas)

En esta tesis, se ha encontrado que en la fase inicial los resultados en los 2 grupos se encuentran por debajo de la recomendación de rango terapéutico propuesta para el ABC de AMF entre 30 y 60 mg x h/L. Comparando ambos grupos se observa como el grupo de TxH está más cerca del límite inferior propuesto, esto probablemente sea debido al menor número de complicaciones e interacciones presentes que influyen en la absorción del fármaco.

Este hecho, nos guía a la conclusión que los trasplantados de hígado tienen una menor cobertura inmunosupresora, sin embargo la coincidencia en esta fase de un bajo aclaramiento del AMF, ya apuntada, si se compara con la de los 6 meses a pesar de la reducción de dosis generalmente practicada desde la tercera semana, y el aumento de la fracción libre del AMF, al concurrir en muchos de estos pacientes hipoalbuminemia, confirma la idea que en estos pacientes con valores cercanos al límite inferior la inmunosupresión está muy cerca del rango propuesto.

Si se comparan los valores de ABC de AMF según el tipo de trasplante y día de evolución postrasplante se encuentran diferencias estadísticamente significativas para el TxH pero no para TxH, lo que se explica, en parte, por las mayores fluctuaciones de niveles de AMF por las complicaciones asociadas, aunque la causa principal de esta discrepancia probablemente sea la diferencia de tamaño muestral entre ambos grupos.

### **5.3.2. Concentración predosis de AMF.**

La mayoría de centros que comienzan a monitorizar activamente el MMF utilizan la determinación de concentraciones plasmáticas totales de AMF, aunque puede ser de utilidad como índice válido de exposición al fármaco (124-125), como arriba se indica, varios autores han puesto de manifiesto que la realización de perfiles abreviados de

muestreo de AMF para el cálculo del ABC de AMF es aún mejor índice de la exposición real del paciente al fármaco. (129-134) Estos resultados coinciden con la observación comunicada en otros estudios (149) sobre la fuerte relación existente entre la farmacocinética/farmacodinamia para el ABC de AMF y la posibilidad de desarrollar rechazo agudo. Este hecho se hace patente también para la Cmin de AMF, ahora bien, en menor grado.

Algunos autores (158) han señalado la notable influencia de la administración concomitante de CsA y Tac sobre los niveles en plasma de AMF en la práctica clínica, lo que requiere la interpretación cuidadosa del dato de Cmin en estos pacientes en los que las interacciones pueden ser concurrentes. En este estudio se observa que las Cmin de AMF son más altas en pacientes con Tac que en pacientes con CsA en este primer mes de evolución del trasplante, la explicación a este hecho se sustenta en el hecho que señala a la CsA como inhibidor del CEH del metabolito GAMF.

Por otra parte, la mayoría de los resultados de Cmin en los 2 grupos se encuentran desde el segundo día postrasplante dentro de la recomendación de niveles propuesta entre 1 y 3,5 mg /L, aunque los valores en las primeras semanas en la cohorte de TxH son ligeramente inferiores a los de la cohorte de TxC. No se establece una relación significativa entre valores de Cmin de AMF según el tipo de trasplante, pero sí se observa esta significación estadística en los valores de Cmin de AMF según los días de evolución postrasplante para TxH pero no para TxC, al igual que como pasa con el ABC, la causa principal de esta discrepancia sea probablemente la diferencia de tamaño muestral entre ambos grupos.

En resumen, en estas primeras semanas los pacientes de TxH tienen valores de ABC y Cmin de AMF ligeramente inferiores, situación que se explica en un contexto de disfunción, interrupción del CEH del AMF debido a la presencia del tubo de kher en la vía biliar y de marcado descenso de la unión del fármaco a la albúmina por la hipoproteinemia y por el aclaramiento reducido del fármaco en la fase de inducción. Sin embargo, estos pacientes con concentraciones inferiores a las terapéuticas pueden estar justamente inmunodeprimidos al aumentar en su sangre la concentración de fármaco libre al bajar la unión a las proteínas plásmáticas y acumularse por una menor actividad de los sistemas de eliminación, lo que téndra que ser valorado para evitar  $C_{max} > 6$  mcg/mL.

## **5.4. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO DE PERFILES DE AMF.**

Aunque en algunos estudios la  $C_{min}$  de AMF se muestra inversamente relacionada con el riesgo de rechazo agudo y directamente relacionada con los efectos secundarios hematológicos en TxC (159), la mayoría de los estudios de eficacia del tratamiento con MMF se basan en la valoración del ABC total, (126,160) este tipo de estudios de dosis fijas con AMF registran una gran variabilidad farmacocinética en las curvas de niveles plasmáticos/ tiempo. En nuestro estudio sucede lo mismo, lo que se explica por la amplia variabilidad interindividual asociada a cualquiera de los procesos cinéticos primarios de absorción, distribución, metabolismo o excreción, que concurren en estos pacientes críticos lo que conduce a gran diversidad en la concentración alcanzada para una misma dosificación de MMF.

### **5.4.1. Perfiles en Trasplante Hepático.**

En el periodo inmediato del postrasplante (día 3) un número importante de perfiles (25.5%) muestran, al menos, dos picos de concentración. Esta proporción tiende a disminuir con el tiempo, este fenómeno puede ser explicado en parte por las modificaciones frecuentes en los regímenes posológicos de los otros IMPs en estos primeros días. Además, se observa un número muy importante de perfiles que presentan un  $t_{max} > 1h$ , lo que induce a pensar un retraso en el proceso de absorción del fármaco en un número importante de pacientes trasplantados.

Algunos autores han publicado que la CEH de muchos fármacos depende del metabolismo previo por la flora intestinal del propio fármaco y/o de sus metabolitos excretados en la bilis, (161) este proceso lo sufre el MMF lo que explica, en parte, el aumento significativo del  $t_{max}$  en los primeros días del trasplante en el 59.1% de los perfiles con pico aparente simple.

Además, también la absorción, biotransformación y CEH del fármaco en este grupo de pacientes pueden estar influenciadas por otros factores como la edad, los genéticos, el estado nutricional, la enfermedad pretrasplante, cirrosis, colestasis, diabetes, enfermedad renal y por los efectos farmacológicos de la CsA y antimicrobianos lo que añade más posibles causas de variabilidad en las concentraciones de AMF. (162)

Por su parte, Mourad y Malaise (127) señalan que a una dosis fija de 2g/día como la utilizada en este estudio, una concentración a los 30 minutos alta se asocia a riesgo más alto de sufrir efectos secundarios. Con esta base se sugiere dividir la dosis oral diaria de MMF en más de dos dosis cuando existe riesgo de toxicidad temprana de AMF en casos con  $C_{max} > 6$  mcg/mL repetidas en la primera hora postdosis.

#### **5.4.2. Perfiles en Trasplante Cardíaco.**

Al igual que en el grupo de TxH, en el periodo inmediato del postrasplante (día 3) un número importante de perfiles (13.2%) muestran, al menos, dos picos de concentración observándose un porcentaje significativo con un  $t_{max} > 1$ h, la explicación a este hecho, en la línea de lo comentado anteriormente para TxH la sugiere Bulingham y cols. (73) que evidencian que el segundo pico de concentración obtenido en perfiles de concentración de AMF se debe a la CEH del fármaco, que debe implicar la deconjugación bacteriana del metabolito GAMF, el mismo autor cifra en un 40% la contribución del ciclo al valor del ABC de AMF lo que significa que en estos primeros días postrasplante al estar disminuido dicho proceso, lo lógico es pensar que los valores de ABC de AMF estarán disminuidos en los 2 grupos de trasplantados, en menor porcentaje en TxC . A pesar de ello no se descartan otras hipótesis como por ejemplo el vaciamiento gástrico bifásico, que puede explicar los múltiples picos y el retraso de la  $t_{max}$  en los perfiles recogidos.

La variabilidad de perfiles es menor a la de TxH, presentando un porcentaje de 79.4% con pico aparente simple. También en este grupo, en casos de  $C_{min} > 3.5$  o  $C_{max} > 6$  mcg/mL se recomienda mantener la misma dosis pero bajando la frecuencia de administración cada 6h pues se puede lograr un menor perfil de efectos secundarios gastrointestinales y el mantenimiento de la exposición adecuada al fármaco.

#### **5.5. DESARROLLO DE MODELOS DE MUESTREO LIMITADO.**

Previamente a la obtención de los modelos, se escogieron tiempos de muestreo clínicamente practicables, para en un paso final evaluar el valor predictivo de las ecuaciones abreviadas obtenidas del análisis de los datos de concentración-tiempo en las poblaciones donde se pretende aplicar dichas estrategias en el futuro. La mayoría de estos estudios farmacocinéticos utilizan las curvas de niveles plasmáticos frente al

tiempo, gráficas donde es posible determinar el ABC de niveles plasmáticos, estas ESML aplicadas son herramientas farmacocinéticas que ofrecen una aproximación práctica para la investigación del potencial de la monitorización de ABC de AMF en un entorno principalmente clínico.

El punto de concentración a las 3h ha sido el que muestra mejor correlación con respecto al ABC de AMF calculada en ambos grupos de trasplantados. El nivel de correlación obtenido para una sola muestra es bajo en todos los puntos de muestreo, siendo aún más pobre para el punto de muestreo predosis. Estos hallazgos corroboran los resultados que confirman el bajo poder predictivo de la C<sub>min</sub> de AMF en el periodo inmediato postrasplante hepático y cardíaco.

De todos los modelos evaluados se han recogido aquellos que con 1,2,3 y 4 puntos de muestreo mostraron la mejor correlación entre el ABC de AMF medida y la estimada y con los errores de predicción más bajos.

## **5.6. VALIDACIÓN DE MODELOS DE ESTIMACIÓN ABC.**

Estas estrategias de monitorización encuentran un gran soporte en la literatura (103,110,125,136) donde se apoya la monitorización de AMF con ABC y el desarrollo de estrategias de muestreo cuando los algoritmos propuestos en la bibliografía difieren del nuestro al ser obtenido con otras metodologías analíticas o cuando la inmunosupresión concomitante en estos estudios es distinta de la nuestra. Así, en este estudio, de inicio se utiliza la estrategia de Willis para finalizar proponiendo otras alternativas ajustadas a poblaciones experimentales del "Virgen del Rocío".

### **5.6.1. MODELO 1. $ABC = 8.144 + 2.880 \times C_3$ .**

Los modelos que en este estudio incorporan el punto de muestreo a las 3h tienen mayor capacidad para predecir el ABC de AMF. La ventaja de la elección de esta ecuación radica en su fácil aplicación a la rutina clínica diaria, lo que supondría la toma de una única muestra de sangre, el principal inconveniente es el de su bajo poder predictivo, el más bajo de los modelos seleccionados en este trabajo. Su empleo deja algunos casos sin explicar en el grupo de Tx<sub>C</sub>, y además no se puede olvidar que según dictan las recomendaciones de otros autores (129-131) se debe hacer un muestreo al utilizar estos modelos, de la fase de absorción y de distribución

del AMF, pues se han observado importantes descensos en los coeficientes de correlación en aquellos modelos que no utilizan puntos de muestreo en estos tiempos postdosis.

### **5.6.2. MODELO 2. $ABC = 3.904 + 1.736 \times C1 + 2.361 \times C3$ .**

Este modelo es el que mejores resultados ofrece en el análisis de Bland Altman, solamente un resultado queda fuera del margen de la media  $\pm 2$  DE. Su aplicación para el ámbito clínico en el que se desarrolla el estudio es posible, lo que queda refrendado por los resultados obtenidos.

Si a este modelo se le suma un punto predosis el poder predictivo no mejora. De todas formas, disponer del punto de Cmin puede ser de mucha ayuda para entender los perfiles de absorción en determinados pacientes con retraso en la tmax. Le Guellec y cols. (131) demuestran que un modelo con tres muestras (0,1,3 horas) predice el ABC de AMF de manera fiable durante la coadministración de CsA. Oellerich y cols. (135) también utilizan una estrategia similar, con tomas de muestra en 3 puntos en pacientes pediátricos tratados con CsA y Shaw propone el uso de un mínimo de 3 muestras a tiempos 0, 30 minutos y 2horas postdosis para la combinación de MMF y Tac. (10) Todas estas propuestas son de aplicación factible en la clínica diaria y son de las más usadas hoy día.

### **5.6.3. MODELOS 3 y 4.**

Sus ecuaciones emplean 3 y 4 puntos de muestreo con los más altos coeficientes de correlación. Y al igual que para el modelo 2 su aplicación para el ámbito clínico en el que se desarrolla el estudio es muy acertada, lo que queda refrendado por los bajos errores de predicción obtenidos. El inconveniente podría ser su uso en pacientes ambulatorios al obligar a un muestreo a lo largo de 6 horas y los costes asociados a la extracción.

## **5.7. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON MMF.**

### **5.7.1. Trasplante Cardíaco**

Respecto a la valoración de la eficacia decir que la mayor parte de los rechazos agudos se producen en estos primeros seis meses, después se hacen cada vez menos frecuentes, siendo raros por encima del año. La técnica de elección para el diagnóstico del rechazo agudo, así como para

el control seriado del manejo de los inmunosupresores en el TxC, es hoy la biopsia endomiocárdica percutánea transvenosa (42-43). El seguimiento del rechazo mediante biopsias es correcto pero conviene tener siempre presente algunas consideraciones generales acerca de las mismas.(163)

Considerando este punto, en este estudio la acción inmunosupresora del MMF presenta una escasa correlación con los valores de Cmin de AMF, sin embargo, con respecto a los valores de ABC de AMF, los resultados de asociación con las biopsias endomiocárdicas de rutina en el postrasplante inmediato muestran con una cierta claridad, principalmente en los primeros días de evolución postrasplante, relación estadísticamente significativa con el rechazo del injerto cardiaco, este hallazgo se sitúa en la línea de lo publicado por DeNofrio(122) y Yamani(123).

De este modo, los pacientes con valores inferiores a 20 mg x h/L presentan un mayor riesgo de padecer rechazo, cifrado en un valor de 3.124 en el estudio estadístico de estimación de riesgo, mientras que los pacientes con niveles superiores a 60 mg x h/L se asocian a una mayor probabilidad de padecer efectos adversos asociados a esta terapia.

En el otro lado, la evaluación de la seguridad se hace más compleja pues varios IMPs inducen la aparición de complicaciones como la HT-A, independientemente de los FR cardiovasculares clásicos, este acontecimiento adverso puede aparecer desde la primera semana del postoperatorio y objetivarse hasta en el 70% al 95% de los pacientes. Cuando la HT-A se hace presente suele ser difícil de controlar clínicamente y aunque la mejor modalidad de tratamiento no ha sido bien definida se recomienda la administración de dosis menores de los IMPs (CsA,corticoides), (164) lo que obliga a realizar controles farmacocinéticos más frecuentes en estos pacientes para optimizar el tratamiento.

Por otra parte, el estado de inmunosupresión instaurado favorece la aparición de infecciones, por ello en esta etapa se siguen protocolos especialmente diseñados para la profilaxis de infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y protozoarias siendo necesario en algunos casos el ajuste personalizado de estos fármacos.

Asimismo, en el seguimiento de estos pacientes se reveló la presencia de disfunción renal en un significativo número de pacientes,

esta complicación se presenta principalmente en la primera semana postrasplante,(165) estando muy relacionada con los IMPs, fundamentalmente con los inhibidores de la calcineurina, respondiendo bien a la reducción de la dosificación y siendo en pocas ocasiones necesario el cambio del inmunosupresor de mantenimiento.

### **5.7.2. Trasplante Hepático**

La morbilidad y la mortalidad perioperatoria en nuestra serie han sido muy bajas, sin embargo, se constataron algunas complicaciones que dificultaron el manejo de la terapia inmunosupresora en el paciente en estos primeros días. Una de las complicaciones más frustrantes y desconocidas en el mundo del trasplante, porque es imprevisible y por las repercusiones en este periodo precoz del postoperatorio, es la DPI, su etiología no es conocida aunque se sabe que hay ciertas situaciones en las que aparece con mayor frecuencia, una vez diagnosticada en nuestra serie se optimizó la inmunosupresión para evitar la aparición de efectos adversos ligados al empleo de los mismos monitorizando a diario los niveles de anticalcineurínicos.

De los muchos problemas que pueden surgir en estos pacientes en el periodo de inducción al trasplante el síndrome hepatorenal (SHR), (166) intensa vasoconstricción renal que representa la manifestación final de la disfunción circulatoria de los pacientes con ascitis, es probablemente el problema más comúnmente comunicado en los primeros días postrasplante. En estos pacientes donde disminuye el volumen arterial efectivo se suele emplear una infusión de albúmina IV como tratamiento para evitar la vasoconstricción renal que conduce al SHR, situación que puede modificar la unión del AMF a las proteínas plasmáticas. Es importante reseñar, en este punto, que las concentraciones de albúmina de estos pacientes influyen de manera decisiva en la farmacocinética del AMF. En estudios muy recientes esta idea se ha puesto claramente de manifiesto (167-168), los autores recomiendan monitorizar la fracción libre del AMF en pacientes trasplantados renales con hipoalbuminemia, uremia y descensos importantes en los niveles del hematocrito pues alertaron de toxicidad severa asociada con marcadas elevaciones de la fracción libre del fármaco.

No obstante, los estudios farmacocinéticos realizados inicialmente en pacientes que tenían insuficiencia renal detectaron que aunque existía un claro aumento del ABC (0-12h) del principal metabolito GAMF,



farmacológicamente inactivo, que se excreta fundamentalmente vía renal el ABC de AMF no sufría importantes variaciones. (73)

Por el contrario, otros estudios han puesto de manifiesto la importante repercusión que la insuficiencia renal puede tener sobre la farmacocinética del AMF. (74) Así el descenso de la unión a proteínas plasmáticas, probablemente relacionado con el estado urémico que sufre el paciente y por la competición por los sitios de unión con su principal metabolito, GAMF que aumenta su concentración plasmática al no poder ser depurado vía renal prolonga y aumenta el efecto inmunosupresor del AMF.

Este mismo grupo detectó una tendencia de los pacientes con mayores niveles de GAMF a tener una mayor incidencia de leucopenia. En la conclusión del estudio se apunta que la fracción libre, farmacológicamente activa, puede aumentar en más del doble de lo normal clarificándose el significativo papel de la insuficiencia renal en la farmacocinética del AMF. Con esta base, y como se señala arriba se postula la necesidad de reducir la dosis en aquellos pacientes con toxicidad por el fármaco en disfunción renal y monitorizar los niveles de la fracción libre de AMF en situaciones de hipoalbuminemia.

En esta línea se sitúan otros estudios, que recomiendan la reducción de la dosis de MMF en pacientes con insuficiencia hepática, (169) debido al sustancial y estadísticamente significativo descenso del aclaramiento plasmático del fármaco alrededor de la segunda y tercera semana del trasplante, que se mantiene hasta el tercer mes.

Por el contrario, otros autores consideran aventurado estas bajadas de dosis al demostrar en sus artículos que durante estas primeras semanas postrasplante se produce un aumento de la unión del fármaco a proteínas plasmáticas lo que parece contribuir a la variación intraindividual observada, mientras que las diferencias en la capacidad metabólica del injerto contribuyen a la alta variabilidad observada entre los pacientes trasplantados hepáticos. (170) En estos pacientes la estrategia a seguir será la de administrar la misma dosis en tres tomas a lo largo de un día.

Al igual que en TxC, la reducción de la mortalidad relacionada con las infecciones ha sido muy importante en los últimos años, la mala noticia es que la frecuencia de infecciones registradas sigue siendo elevada, desde el comienzo del TxH, el CMV ha sido un microorganismo estrella por su

elevada morbimortalidad. La aparición del ganciclovir ha eliminado prácticamente la mortalidad y reducido la frecuencia de infección y enfermedad. En pacientes con infecciones víricas y otros con infecciones fúngicas se debe establecer un seguimiento especial de los IMPs por las interacciones de fármacos como el voriconazol con los inhibidores de la calcineurina y por su hepatotoxicidad. (171)

En relación con las complicaciones renales y hematológicas, y al igual que en TxC, una vez presentes en el paciente se debe actuar de inmediato con reducciones de la dosificación de estos fármacos y si fuera necesario cambiar el inmunosupresor de mantenimiento.

La valoración de la eficacia de manejo de los IMPs en el TxH no contempla la realización de biopsias por protocolo. En el paciente trasplantado solamente está indicado si existen datos clínicos y/o analíticos claros de alteración de la función hepática. De este modo, en estos primeros días el tubo en T y el drenaje subhepático sirven de testigo ante posibles fugas biliares, dicho tubo se pinza alrededor del octavo o décimo día postrasplante permaneciendo en este estado si no hay complicaciones, hasta su retirada definitiva a los 3 meses del Tx.

Por fin, y a la vista de la gran variabilidad entre individuos que supera con mucho la diferencia entre ensayos analíticos, el intervalo terapéutico propuesto en la bibliografía de 30 a 60 mg x h/L para el ABC de AMF es válido para esta etapa inicial del trasplante. De este modo, los pacientes con valores inferiores a 30 mg x h/L presentan un mayor riesgo de padecer rechazo y los pacientes con niveles superiores a 60 mg x h/L mayor riesgo de padecer los efectos adversos asociados a esta terapia.

## **REFLEXIÓN GENERAL**

A la espera de la publicación, en este año 2006, de los primeros resultados del ensayo multicéntrico FDCC (Europa, Australia), estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, controlado y multicéntrico que compara los regímenes de MMF a dosis fija frente a concentración controlada en pacientes de novo tras el trasplante renal, la práctica de la monitorización del tratamiento de MMF con perfiles abreviados de ABC de AMF sigue en discusión entre la comunidad científica.

A pesar de ello, no hay duda si observamos el análisis de resultados de esta tesis que la monitorización terapéutica de los niveles de AMF con muestreos limitados en poblaciones de trasplantados de diferentes características aporta luz en una fase crítica donde el fármaco presenta una gran variabilidad en su comportamiento farmacocinético. Este hecho ha permitido un mejor seguimiento del tratamiento con MMF y una disminución de los efectos secundarios del fármaco tanto a corto como a largo plazo ayudando a prevenir mejor los episodios de rechazo agudo.

Para lograr estos resultados ha sido clave y condición "sine qua non" la existencia de estrechos lazos entre el Laboratorio y la Unidad Funcional de Trasplante en la Unidad de Cuidados Intensivos, esta colaboración es fundamental para el éxito de este tipo de estrategias. Se debe garantizar el contacto directo entre la clínica y el laboratorio y facilitar los flujos de información entre los dos actores implicados, mediante la elaboración de claros y consensuados protocolos de monitorización y de hojas regladas de recogida de datos para cada paciente.

Si se reflexiona sobre el futuro se ven claramente los retos metodológicos a los que nos enfrentamos. Uno de ellos, es la determinación de la fracción libre de AMF y sus metabolitos con análisis de fácil aplicación a la rutina, también la utilización cada vez mayor de las nuevas terapias de combinación de múltiples fármacos IMPs en los trasplantados que complican la interpretación del dato analítico, además de la irrupción de los nuevos conceptos farmacogenéticos y el uso de las nuevas formulaciones con cubierta entérica.

## **6. Conclusiones**

## 6.CONCLUSIONES.

1. Nuestros datos evidencian que la puesta en práctica de estrategias de muestreo limitado para el cálculo de ABC de AMF en diferentes tipos de pacientes trasplantados de órganos sólidos, es una práctica de Laboratorio que ayuda a mejorar el seguimiento e identificación de pacientes susceptibles de padecer efectos adversos por la medicación en el periodo postoperatorio inmediato.

2. Los modelos de ecuaciones abreviadas obtenidos permiten disponer de una base teórica más sólida para llevar a cabo ajustes posológicos en el paciente superando la limitación de los niveles predosis, que no correlacionan bien con el ABC de AMF, pese a ello al ser una muestra de fácil obtención en la rutina de la asistencia clínica hospitalaria y principalmente ambulatoria, no se descarta su uso para el seguimiento posterior de los pacientes en consultas.

3. Se recomienda monitorizar el AMF con una Cmin cada 3 días y/o ABC completa al final de la primera semana postrasplante. En el caso de que se sospeche toxicidad o baja inmunosupresión, este esquema debe estar sujeto a cambios, recomendándose una monitorización más frecuente en aquellos pacientes con pautas posológicas variables.

4. Se propone la utilización del modelo 2 validado en nuestro estudio:  $ABC = 3.904 + 1.736 \times C1 + 2.361 \times C3$ , con o sin inclusión de la Cmin o de otro modelo propuesto por Shaw, que hace un muestreo del fármaco en predosis, a los 30 minutos y a las 2 horas postdosis. Para potenciar el valor de la monitorización con estas curvas simplificadas de AMF se debe ser riguroso en la adherencia precisa a los tiempos de muestreo propuestos.

5. La medición de la C<sub>min</sub> de AMF en TxC orienta poco sobre la eficacia del tratamiento en los primeros días debido a la elevada variabilidad inter e intraindividual obtenida, por ello se aconseja el cálculo de ABC de AMF garantizando unos resultados en el periodo postoperatorio inmediato cardíaco y hepático, en términos medios, entre 30 y 60 mg x h/L.

En nuestro caso, donde todos los ensayos clínicos y el protocolo base usan el MMF asociado a los otros fármacos de mantenimiento, la aplicación de esta estrategia de muestreo de ABC de AMF en estos pacientes ha supuesto una gran ayuda para el manejo clínico del fármaco en un periodo clave para la supervivencia del receptor y del injerto.

6. La medición de la C<sub>min</sub> de AMF en TxH tampoco orienta mucho sobre la eficacia del tratamiento en los primeros días postrasplante por su elevada variabilidad individual, siendo los niveles obtenidos en los primeros días levemente inferiores a los conseguidos en trasplantados cardíacos. Los problemas de absorción del MMF en la fase inicial del trasplante son más frecuentes lo que explica la tendencia a la baja en los valores de ABC de AMF con respecto al grupo de TxC.

7. La incidencia de rechazo grave en las primeras biopsias se explica mejor con el valor de ABC de AMF que con la C<sub>min</sub> en el grupo de TxC. Se observa una disminución en la tasa de rechazos agudos en el grupo con ABC de AMF >20 mg x h/L. Por otro lado, los eventos de toxicidad también se controlan mejor al evitar, C<sub>max</sub> > 6 mcg/mL de AMF mantenidas durante mucho tiempo en el periodo postoperatorio inmediato.

8. Con esta novedosa técnica de monitorización farmacocinética del AMF se abre una nueva posibilidad de monitorización terapéutica del tratamiento con MMF que permite individualizar la inmunosupresión en cada paciente trasplantado desde el primer día de su trasplante.

## **7. Bibliografía**

## 7.BIBLIOGRAFÍA.

1. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956; 160:277-82.
2. Schwartz R, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. *Nature* 1959;183: 1682-3.
3. Garovoy Marvin, Stock Peter, Keith Fraser, Linker C. *Clinical Transplantation: Medical Immunology* 9<sup>a</sup> Edición. Appleton and Lange editores. 1997; 802-807.
4. Schwartz R, Eisner A, Dameshek W. The effect of 6-mercaptopurine on primary and secondary immune responses. *J Clin Invest* 1959; 38:1394-403.
5. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med* 1963; 268: 1315-23.
6. Calne RY, Rolles K, White DJG, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 36 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet* 1979; 2: 1033.
7. Starzl TE, Todo S, Fung J, et al. FK-506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2:1000.
8. The European mycophenolate mofetil cooperative study group. Placebo controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345:1321-5.
9. Cantarovich M, Tzinnas GN, Barkum J. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil combined with very low-dose cyclosporine microemulsion in long term liver transplant patients with renal dysfunction. *Transplantation* 2003; 76:98.
10. Shaw LM, Pawinski T, Korecka M et al. Monitoring of Mycophenolic Acid in Clinical Transplantation. *Ther Drug Monit* 2002; 24:68-73.



11. Fatela D, Peralvo Rodríguez MI, Hinojosa R, Herrera Carranza J. Área bajo la curva de ácido micofenólico como factor pronóstico en trasplantados de corazón. *Atención Farmacéutica-European Journal of Clinical Pharmacy* 2003; 5(6):380-6.
12. Fatela D, Peralvo MI, Hinojosa R, Herrera J, Serrera JL. Monitorización de rechazo del injerto cardíaco con área bajo la curva de ácido micofenólico. *Revista de Diagnóstico Biológico* 2005; 54(1):37-41.
13. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaula KN. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117:659-662.
14. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli B, Malatack JJ et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2: 614-636.
15. Rimola A. Trasplante Hépático. *Med Clin* 1999; 112(7): 270-283.
16. Registro Español de Trasplante Hépático. Sexta memoria de resultados 1984-2002.[internet].15-5-2003. Disponible desde [www.ont.msc.es](http://www.ont.msc.es)
17. Specific indications. En: Neuberger J, Lucey MR, editores. *Liver Transplantation: practice and management*. Londres: BMJ Publishing Group, 1994; 34-104.
18. De la Mata M, Barrera P, Fraga E, Montero JL, Pozo JC, Rufian S, Padillo J, Solorzano G. Impacto del modelo MELD en la selección de candidatos para trasplante hepático *Gastroenterol Hepatol* 2004 Oct; 27 Suppl 4:21-5.
19. Programas de educación de la Clínica Mayo.[internet].15-6-2003. Disponible desde [www.mayo.edu/int-med/gi/model/mayomodl.htm](http://www.mayo.edu/int-med/gi/model/mayomodl.htm).
20. Pareja Ciuró F, Serrano Díez-Canedo J, Gómez Bravo MA, y cols. Resultados de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hépático durante el año 2003 del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. En: *Actualizaciones en Trasplantes 2004*. Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. 2004; 36-43.
21. Demetris J, Batts KP, Dhillon AP et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25:658-663.

22. Consejería de Salud. Guía de Diseño y Mejora Continua de Procesos Asistenciales. Ed. Consejería de Salud, Sevilla 2001.
23. Trasplante Hepático: proceso asistencial integrado. Ed. Consejería de Salud, Sevilla 2002).
24. Hinojosa Pérez R, Pérez Bernal J, Herruzo A y cols. Postoperatorio inmediato del paciente trasplantado de hígado. Unidad de Trasplantes de Cuidados Intensivos y Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. En: Actualizaciones en Trasplantes 2001. Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. 2001; 118-127.
25. Hinojosa Pérez R, Herruzo A, Márquez JA y cols. Complicaciones en el Postoperatorio inmediato del trasplante hepático. Unidad Funcional de Trasplante Hepático del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. En: Actualizaciones en Trasplantes 2003. Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. 2003; 228-230.
26. Torras J, Lladó L, Figueras J, Ramos E, Lama C, Fabregat J et al. Biliary tract complication after liver transplantation: type, management and outcome. *Transplant Proc* 1999; 31:2406.
27. Liang TB Biliary tract complications after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005 Feb;4(1):10-1.
28. Kusne S, Dummer JS, Sing N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C et al. Infections after liver transplantation of 101 consecutive cases. *Medicine* 1988; 67: 132-43.
29. Losada I, Cuervas-Mon V, Millán I, Diego D. Infección precoz en el trasplante hepático: incidencia, gravedad, factores de riesgo y sensibilidad antibiótica de los aislados bacterianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 422-30.
30. Miguélez M, Lumbreras C, Herrero JA, Agudo JM Del Palacio A et al. Infección fúngica profunda en receptores de un trasplante: análisis de 21 casos. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:406-410.

31. Pareja Ciuró F, Serrano Díez-Canedo J, Gómez Bravo MA y cols. Resultados de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático durante el año 2003 del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. En: Actualizaciones en Trasplantes 2004. Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. 2004; 36-43.
32. Appelman HD, Baliga P, Brown KA, Burtch GD, et al. Biochemical and histopathological correlation in liver transplant: the first 180 days. *Hepatology* 1992;16: 688-93.
33. Therapeutic Drug Monitoring - Is it important for Newer Immunosuppressive Agents? *Drug Ther Perspect* 2001; 17(22):8-12.
34. Deng MC. Cardiac Transplantation. *Heart* 2002; 87: 177-184.23 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 805-15.
35. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XIV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y otras alternativas terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2002). *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:1210-121.
36. Registro de Trasplante cardíaco en Cataluña. Informe 2002-2003. [internet]. 15-6-2004. Disponible desde [www10.gencat.net/catsalud/ocatt/pdfs/info\\_cardiac\\_2002\\_2003\\_es-pdf](http://www10.gencat.net/catsalud/ocatt/pdfs/info_cardiac_2002_2003_es-pdf).
37. Criterios de la Sociedad Española de Cardiología en las guías de Práctica Clínica sobre insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico. Informe 2002-2003. [internet]. 15-6-2004. Disponible desde [www.revespcardiologia.org/guias\\_pract\\_sec.htm](http://www.revespcardiologia.org/guias_pract_sec.htm).
38. Hunt SA. 24<sup>th</sup> Bethesda Conference: Cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 221-64.
39. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TMC, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant. *Circulation* 1997; 95:2.660-2.667.

40. Ordoñez A, Hernández-Fernández JM, Borrego E, y cols. (Unidad de Trasplante Cardíaco). Resultados del programa de trasplante cardíaco del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Año 2002. En: Actualizaciones en Trasplantes 2003. Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. 2003; 44-47.
41. Ordoñez A, Borrego E, Hernández-Fernández JM, y cols. (Unidad de Trasplante Cardíaco). Resultados del programa de trasplante cardíaco del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Año 2003. En: Actualizaciones en Trasplantes 2003. Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. 2004; 54-57.
42. Billingham ME: Endomyocardial biopsy diagnosis of acute rejection in cardiac allografts. *Prog Cardiovasc Dis.* 1990; 33:11-8.
43. Itescu S, Tung TC, Burke EM, et al. An immunological algorithm to predict risk of high-grade rejection in cardiac transplant recipients. *Lancet* 1998; 352:263-70.
44. Weis M, Scheidt W. Cardiac allograft vasculopathy. A review. *Circulation* 1997; 96:2069-77.
45. Trasplante Cardíaco: proceso asistencial integrado. Ed. Consejería de Salud, Sevilla 2003.
46. Hinojosa R, Herruzo A, Márquez JA, y cols. Protocolo de actuación en el postoperatorio inmediato del Trasplante Cardíaco. En: Actualizaciones en Trasplantes 2003. Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. 2003; 216-219.
47. Auchincloss H y Sachs D. Transplantation and graft rejection 1993 . In *Fundamental Immunology*. Ed Paul WE Raven Press Ltd 1099-1141.
48. Robles JC. Disfunción primaria del Injerto Cardíaco. En: Actualizaciones en Trasplantes 2002. Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. 2002; 284-287.
49. UNOS. 2002 Annual Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant data 1992-2001 [internet]. Rockville(MD): HHS/HRSA/OSP/DOT; 2003 [modificado Feb 18, 2003]. Disponible desde [http://www.optn.org/data/annual\\_Report.asp](http://www.optn.org/data/annual_Report.asp).

50. Roy First M. An update on new immunosuppressive drugs undergoing preclinical and clinical trials: potential applications in organ transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* 1997; 29:303-317.
51. Shaw LM, Kaplan B, Kaufman D. Toxic effects of immunosuppressive drugs: Mechanisms and strategies for controlling them. *Clin Chem* 1996; 42: 1316-21.
52. Immunosuppression: Towards a logical approach in liver transplantation. *Clin Exp Immunology* 2005; 139:2-10.
53. Smith JM, Nemeth TL, Mc Donald RA. Current immunosuppressive agents: Efficacy, side effects, and utilization. *Pediatr Clin North Am.* 2003 Dec; 50(6).1283-300.
54. Shaw LM, Kaplan B, Brayman KL. Prospective investigations of concentration-clinical response for immunosuppressive drugs provide the scientific basis for therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 1998; 44: 381-387.
55. Morris RE: Primer on new small molecule immunosuppressants. *Transplant Soc Bull* 1993; 1:15-21,.
56. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, Nicolas M, Ruiz P, Rosen A and Miller J. A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) and sirolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year. *Transplantation* 2004; 77: 244-251.
57. Kubo SH, Naftel DC, Mills RM Jr, et al. Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation: a multiinstitutional, multivariable analysis. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14:409-18.
58. Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB, et al. Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation* 1981; 32:535-9.
59. Beniamovitz A, Itescu S, Lietz K, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. *N Engl J Med* 2000; 342:613-619.

60. Keown PA. Therapeutic strategies for optimal use of novel immunosuppressants. *Transplant Proc* 1999 Jun; 31(4):1790-2.
61. Immunosuppressive Regimens for Sparing and Avoiding Corticosteroids and Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. Ron Shapiro MD. American Transplant Congress 2002.
62. Lage E, Ordoñez A, Hinojosa R, y cols. Inmunosupresión en trasplante cardíaco. Protocolos en el 2002 En: *Actualizaciones en Trasplantes 2002*. Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. 2002; 301-309.
63. Jiang H, Kobayashi M. Differences between cyclosporin A and tacrolimus in organ transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31:1978-80.
64. Clinical Trials Update: Recent Trials in Immunosuppression. David A. Gerber MD. [internet]. 18-10-2004. Disponible en Cochrane Library.
65. Taylor DO, Barr ML, Meiser BM, et al. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(7): 734-8.
66. Lee WA, Gu L, Miksztal AR, Chu N, Leung K, Nelson PH. Bioavailability of mycophenolic acid through amino acid derivatization. *Pharmacol Res* 1990; 7: 161.
67. Brewin TB, Cole MP, Jones CTA, et al Mycophenolic acid (NSC-129185): Preliminar clinical trials. *Cancer Chemother Rep* 1972; 56:83-7.
68. Sollinger HW, Cho S, Danovitch, et al. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients, the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995; 60: 225-32.
69. Keown P, Harry P, Mathew T, et al. A blinded randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 1996; 61:1029-37.

70. Sintchak MD, Fleming MA, Futer O, et al. Structure and mechanism of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell* 1996; 85: 921-30.
71. Shaw LM, Sollinger HW, Halloran P, et al. Mycophenolate Mofetil: A report of the Consensus Panel. *Therapeutic Drug Monitoring* 1995; 17:690-699.
72. Ransom JT. Mechanism of action of mycophenolate mofetil *Ther Drug Monit* 1995; 17: 681-4.
73. Bullingham RS, Nicholls A, Kamm B. Clinical pharmacokinetics of Mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 1998 Jun; 34(6): 429-455.
74. Nowak R, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relation to pharmacodynamics. *Clin Chem* 1995; 41:1011-7.
75. Schutz E, Shipkova M, Armstrong VW, et al. Identification of a Pharmacologically Active Metabolite of Mycophenolic Acid in Plasma of Transplant Recipients Treated with Mycophenolate Mofetil. *Clin Chem* 1999; 45: 419-422.
76. Micofenolato Mofetilo. Ficha Técnica. Lab Roche 1998.
77. Mourad M, Wallemacq P, König J et al. Therapeutic Monitoring of Mycophenolate Mofetil in organ Transplant Recipients. Is it Necessary?. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (5): 319-27.
78. Bullingham R, Shah J, Goldblum R, et al. Effects of food and antiacid on the pharmacokinetics of single dose of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41:513-6.
79. Wolfe EJ, Mathur V, Tomlanovich S, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil and intravenous ganciclovir alone and in combination in renal transplant patients. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 591-8.
80. Smak Gregoor PJH, De Seveaux RGL, Hené RJ, et al. Effect of cyclosporine on mycophenolic acid trough levels in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68(10):1603-6.

81. Pirsch J, Bekersky I, Vincenti F, et al. Coadministration of tacrolimus and mycophenolate mofetil in stable kidney transplant patients: Pharmacokinetics and tolerability. *J Clin Pharmacol* 2000 May; 40(5):527-32.
82. Kanah BD: Synergism: How assessed and how achieved. *Clin Transplant* 1991; 5:534-539.
83. Farmacocinética clínica. Guías de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [internet]. 15-12-2004. Disponible desde [http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1\\_Cap2-12.pdf](http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-12.pdf).
84. Domenech J, Martínez J, Plá JM. Biofarmacia y Farmacocinética. Ed. Síntesis S.A. Vol. 1 Primera reimpression 2001; 355-389.
85. Holt DW, Jonhston A. Monitoring Immunosuppressive Drugs Has it a future?. *Ther Drug Monit* 2004; 26:244-247.
86. Martinez Lanao J. Conceptos en Farmacocinética clínica. Capítulo 8. En: Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Joaquín Herrera Carranza. Ed. Elsevier España S.A. 2003; 143-174.
87. Armijo, JA, De Cos MA, "Farmacología clínica: objetivos y metodología", en Farmacología humana. Ediciones científicas y técnicas. Barcelona.159.1992.
88. Wilkinson G. "Monitoring therapeutic drug levels: concepts to practice", en Application of pharmacokinetics to patient care. Praequer Publishers. New York. 21. 1982.
89. Koch-Weser J. "Serum drug concentrations in clinical perspective", en Therapeutic Drug Monitoring, Churchill Livingstone. London.1.1981.
90. El ensayo clínico en España .Gil Hurle. [internet]. 15-12-2004. Disponible desde [www.hup.es/ecl/far/vol6n6.html](http://www.hup.es/ecl/far/vol6n6.html).
91. Jelliffe R. Goal oriented, model based drug regimens: Setting individualized goals for each patient. *Ther Drug Monit* 2000; 22:325-329.



92. Holford NHG. Concentration controlled therapy. International Congress Series 2001; 1220: 135-144.
93. Bowers LD. Analytical goals in therapeutic drug monitoring. Clin Chem 1998; 44: 375-380.
94. Fraser CG. Variación biológica: De la teoría a la práctica. Traducción: Comisión de la Calidad Analítica SEQC.
95. Marquet P. Le suivi thérapeutique: Aspects analytiques, pharmacocinétiques et cliniques. Acta Clin Belg 1999; Suppl 12-12.
96. Dumont RJ, Ensom MH. Methods for clinical monitoring of cyclosporin in transplant patients. Clin Pharmacokinet. 2000; 38:427-447.
97. Sallas WM. Development of limited sampling strategies for characteristics of a pharmacokinetic profile. J Pharmacokin Biopharm 1995; 23: 515-529.
98. Erill S. Alteraciones en la fijación de fármacos a las proteínas plasmáticas y su repercusión terapéutica. En: Laporte JR, eds: Avances en terapéutica. nº 14 Barcelona. Salvat, 1986. Pp 20-29.
99. Mahalati K, Kahan BD. Advancing the art of immunosuppression with the science of pharmacology. Curr Opin Organ Transplant 2000;5: 255-262.
100. Armstrong VW, Oellerich M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus and azathioprine. Clin Biochemistry 2001; 34:9-16. 3
101. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. Clin Ther 2002; 24:330-350.
102. Campos-Pareja y cols. Unidad Funcional de Trasplante Cardíaco. La terapia de inducción en el trasplante cardíaco. En: Actualizaciones en Trasplantes 2004. Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. 2004; 309-311.

103. Shaw LM, Nawrocki A, Korecka M, Solari S, Juseop K. Using Established Immunosuppressant Therapy effectively. Lessons from the measurement of Mycophenolic Acid Plasma Concentrations. *Ther Drug Monit* 2004; 26:347-351.
104. Fernández de Gatta M, Santos-Buelga D, Domínguez-Gil A and García MJ. Immunosuppressive Therapy for Paediatric Transplant patients. Pharmacokinetic Considerations. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(2):115-135.
105. Johnston A, Chusney G, Schutz E, et al. Monitoring Cyclosporin in Blood: Between-Assay Differences at Trough and 2 Hours Post-dose(C2). *Ther Drug Monit* 2003; 25:167-173.
106. Macchi-Andanson M, Charpiat B, Jelliffe RW, et al. Failure of Traditional trough levels to predict Tacrolimus concentrations. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 129-133.
107. Holt DW, Denny K, Lee TD, et al. Therapeutic monitoring of sirolimus: Its contribution to optimal prescription. *Transplant Proc.* 2003; 35(3 Suppl) S157-S161.
108. Kovarik JM, Kaplan B, Tedesco SH, et al. Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: Defining a therapeutic range. *Transplantation.* 2002; 2: 920-925.
109. Clase CM, Mahalati K, Kiberd BA, et al. Adequate early cyclosporin exposure is critical to prevent renal allograft rejection: patients monitored by absorption profiling. *Am J Transplant.* 2002; 2: 789-795.
110. Holt DW, Armstrong VW, Griesmacher A et al. International Federation of Clinical Chemistry/international Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Working Group on Immunosuppressive Drug Monitoring. *Ther Drug Monit* 2002; 24:59-67.
111. Kahan BD, Shaw LM, Holt D, et al. Consensus document: Hawk's Cay meeting on therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Clin Chem* 1990; 36: 1510-1516.

112. Shaw LM, Yatscoff RW, Bowers LD, et al. Canadian Consensus Meeting on cyclosporine monitoring: report of the consensus panel. *Clin Chem* 1990;36: 1841-1846.
113. Morris RG, Tett SE, Ray JE. Cyclosporin A monitoring in Australia: consensus recommendations. *Ther Drug Monit* 1994; 16:570-576.
114. Holt DW, Johnston A, Roberts NB, et al. Methodological and clinical aspects of cyclosporin monitoring: report of the Association of Clinical Biochemists task force. *Ann Clin Biochem* 1994; 31: 420-446.
115. Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, et al. Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 642-654.
116. Oellerich M, Armstrong VW, Schutz E, Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin and tacrolimus. *Clin Biochem* 1998; 31: 309-316.
117. Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, et al. Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus(FK-506). *Ther Drug Monit* 1995;17:606-614.101.
118. Shaw LM, Nicholls A, Hale M, et al. Therapeutic drug monitoring of Mycophenolic Acid. A consensus panel report. *Clin Biochem* 1998; 31:317-322.
119. Shaw LM, Holt DW, Keown P, et al. Current opinions on therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Clin Ther* 1999;21 :1632-1652.
120. Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, et al. Current issues in Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid: Report of a Roundtable Discussion *Ther Drug Monit* 2001, 23(4):305-315.
121. Yatscoff RW, Boeckx R, Holt DW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring of rapamycin: report of the consensus panel. *Ther Drug Monit* 1995;17: 676-680.

122. DeNofrio D, Loh E, Kao A et al. Mycophenolic acid concentrations are associated with cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:1071-1076.
123. Yamani MH, Starling RC, Goormastic M et al. The impact of routine Mycophenolate Mofetil drug monitoring on the treatment of cardiac allograft rejection. *Transplantation* 2000; 69: 2326-2330.
124. Shaw LM, Pawinski T, Korecka M et al. Monitoring of Mycophenolic Acid in Clinical Transplantation. *Ther Drug Monit* 2002; 24:68-73.
125. Mourad M, Wallemacq P, König J et al. Therapeutic Monitoring of Mycophenolate Mofetil in organ Transplant Recipients. Is it Necessary?. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (5): 319-27.
126. Takahashi K, Ochiai T, Uchida K, Yasamura T, Ishibashi M, Suzuki S. Pilot study of mycophenolate mofetil (RS 61443) in the prevention of acute rejection following renal transplantation in Japanese patients. *Transplant Proc* 1995; 27: 1421-24.
127. Mourad M, Malaise J, Eddour DC, de Meyer M, König J, Schepers R et al. Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem* 2001; 47: 88-94.
128. Shaw LM, Korecka M, DeNofrio D, Brayman KL. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and outcome investigations as the basis for mycophenolic acid therapeutic drug monitoring in renal transplant patients. *Clin Biochem* 2001; 34:17-22.
129. Willis C, Taylor PJ, Salm P, Tett SE, Pillans PI. Evaluation of Limited Sampling Strategies for Estimation of 12-Hour Mycophenolic Acid Area Under the Plasma Concentration-Time Curve in Adult Renal Transplant Patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 2000; 22:549-54.
130. Pawinski T, Hale M, Korecka M, Fitzsimmons WE, Shaw LM. 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: 1497-1504.

131. Le Guellec C, Büchler M, Giraudeau B, Le Meur Y, Gakové YL, Lebranchu Y. Simultaneous estimation of cyclosporine and mycophenolic acid areas under the curve in stable renal transplant patients using a limited sampling strategy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57: 805-811.
132. Schütz E, Armstrong VW, Shipkova M, et al. Limited sampling strategy for determination of mycophenolic acid area under the curve in pediatric Kidney recipients. German Study Group on MMF Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 1998; 30(4):1182-4.
133. Filler G, Mai I. Limited Sampling Strategy for Mycophenolic acid area under the curve. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 169-173.
134. Yeung S, et al. Determination of Mycophenolate Area under the Curve by Limited Sampling Strategy. *Transplantation Proceedings* 2000; 33: 1052-1053.
135. Oellerich M, Shipkova M, Schutz E, Wieland E, Weber L, Tonshoff B et al. Pharmacokinetic and metabolic investigation of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients implications for therapeutic drug monitoring. German Study Group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 20-26.
136. Cox VC and Ensom MHH. Mycophenolate Mofetil for Solid Organ Transplantation: Does the Evidence Support the Need for Clinical Pharmacokinetic Monitoring?. *Ther Drug Monit* 2003;25:137-157.
137. Exámenes de sangre. Hematología clínica. En: Balcells A. *La clínica y el Laboratorio*. Decimoctava edición. Ed. Masson S.A. Barcelona 2000: 149-213.
138. Exámenes de sangre. Química hemática. En: Balcells A. *La clínica y el Laboratorio*. Decimoctava edición. Ed Masson S.A. Barcelona 2000: 59-148.
139. Vogl M, Weigel G, Seebacher G et al. Evaluation of the Emit Mycophenolic Acid assay from Dade Behring. *Therapeutic Drug Monitoring* 1999; 21: 638-643.

140. Beal JL, Christopher EJ, Taylor PJ and Tett SE. Evaluation of an Immunoassay (EMIT) for Mycophenolic Acid in Plasma from renal Transplant Recipients compared with a High-Performance Liquid Chromatography Assay- Therapeutic Drug Monitoring 1998; 20: 685-690.
141. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, et al. Comparison of the Emit immunoassay for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. Clin Chem 2002;48:517-525.
142. Tsunoda SM, Aweeka FT. Drug concentration monitoring of immunosuppressive agents. Focus on tacrolimus, mycophenolate mofetil and sirolimus. BioDrugs 2000 Dec;14(6):355-69.
143. Peraire C, Colom H. Cinética de las dosis únicas. Bolus intravenoso. Modelo monocompartimental. En Domenech J, Martínez J, Plá JM. Biofarmacia y Farmacocinética. Ed. Síntesis S.A. Vol. 1 Primera reimpression 2001;53-85.
144. Sheiner L and Beal L. Some suggestions for measuring predictive performance. J Pharmacokinetic Biopharm 1981; 9:503-12.
145. Meier-Kriesche HU, Kaplan B, Brannan P, et al. A limited sampling strategy for the estimation of eight-hour Neoral areas under the curve in renal transplantation. Ther Drug Monit 1998; 20:401-7.
146. Bland M, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 1: 307-310.
147. Domenech JM. Medida del cambio: análisis de diseños con medidas intrasujeto. En: Métodos estadísticos Unidad 14. Ed. Signo Barcelona 1999.
148. Acuña E. Regresión Lineal Múltiple. Capítulo 2. [internet]. 15-12-2004. Disponible desde [http://www.hrc.es/bioest/Reglin\\_9.html](http://www.hrc.es/bioest/Reglin_9.html).

149. Hale MD, Nicholls AJ, Bullingham RES et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharm Ther* 1998; 64: 672-83.
150. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria anual de resultados [internet]. 12-8-2003. Disponible desde [www.ont.msc.es](http://www.ont.msc.es).
151. Emre S, Condolesi G, Miller CM et al. Use of daclizumab as initial immunosuppressor in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transplantation* 2001; 7:220-5.
152. Hickman PE, Potter JM, Pesce AJ. Clinical chemistry and post-liver-transplant monitoring. *Clin Chem* 1997;43(8):1546-1554.
153. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XIII Informe Oficial de la Sección de Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología. (Años 1984-2001). *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 1286-1292.
154. Kreis H, Cisterne J, Land W et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;69:1252-60.
155. Sharon A Hunt, John S Schroeder S, Gerard J Berry. Tratamiento postoperatorio en el Trasplante Cardíaco. Hurst 10<sup>a</sup> ed Cap 22. Pag 741-757.
156. Tratamiento inmunosupresor en el Trasplante Cardíaco. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [internet]. 15-12-2004. Disponible desde [www.sefh.es/manualresidente/htm](http://www.sefh.es/manualresidente/htm).
157. Shaw LM, Kaplan B, DeNofrio D, et al. Pharmacokinetics and concentration-control investigations of mycophenolic acid in adults after transplantation. *Ther Drug Monit*, 2000;22(1):14-19.
158. Pou L, Brunet M, Cantarell C et al. Mycophenolic Acid Plasma Concentrations: Influence of comedication. *Ther Drug Monit*, 2001; 23:35-38.
159. Meiser BM, Pfeiffer M, Schmidt D, et al. Combination therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil following cardiac

- transplantation: importance of mycophenolic acid therapeutic drug monitoring. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:143-9.
160. Nicholls AJ. Opportunities for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil dose in renal transplantation suggested by the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship for MPA suppression of rejection. *Clin Biochem* 1998; 31:329-33.
161. Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, et al. Enterohepatic Circulation: Physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(10):751-790.
162. Schmidt L. The effect of selective bowel decontamination on the pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2001;7(8):739-42.
163. Vázquez de Prada JA. Revisión crítica del papel de la biopsia endomiocárdica en el trasplante cardiaco. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48 (S7): 86-91.
164. Sander M, Victor RG. Hypertension after cardiac transplantation: pathophysiology and management. *Curr Opin Nephrol Hypert* 1995;4:443-51.
165. Herlitz H, Lindelow B. Renal failure following cardiac transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 311-314.
166. Watt K, Fritz CP, Uhanova et al. Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy, clinical features and outcome in a tertiary care center. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2046-50.
167. Atchenson BA, Taylor PJ, Kirkpatrick CM, et al. Free mycophenolic acid should be monitored in renal transplant recipients with hypoalbuminemia. *Ther Drug Monit* 2004;26;(3):284-6.
168. Mudge DW, Atchenson BA, Taylor PJ, et al. Severe Toxicity Associated with a markedly elevated Mycophenolic Acid Free fraction in a renal transplant recipient. *Ther Drug Monit.* 2004; 26;(4):453-5.



169. Hebert MF, Benet LZ, Gomez D et al. Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 164 abstract.
170. Pisupati J, Jain A, Burckart G, Hamad I, Zuckerman S, Fung J and Venkataramanan R. Intraindividual and interindividual variations of mycophenolic acid in liver transplant patients. *J Clin Pharmacol*. 2005 Jan; 45(1):34-41.
171. Herbrecht R, Denning DW, Patterson et al. Voriconazol versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408:15.

## **8. Anexos**

## 8.ANEXOS

### 8.1. ANEXO 1. Hoja de recogida de datos

#### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS - ÁCIDO MICOFENÓLICO (MPA).

##### DATOS ADMINISTRATIVOS.-

NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_ PESO \_\_\_\_\_ TALLA \_\_\_\_\_  
 TIPO DE TRASPLANTE \_\_\_\_\_ FECHA DEL TRASPLANTE \_\_\_\_\_  
 ENFERMEDAD DE BASE \_\_\_\_\_  
 TRATAMIENTO PREVIO \_\_\_\_\_

##### TABLA DE RECOGIDA DE NIVELES DE MPA.-

MPA	BASAL	1 h. después	3 h. después	6 h. después
1º día				
2º día				
3º día				
7º día				
14º día				
21º día				

##### 1º día:

Tipo de inmunosupresión  
 Medicación concomitante

Complicaciones de interés y efectos adversos atribuidos a las drogas inmunosupresoras

Diarreas / Ileo ?

Tipo de nutrición empleada

Niveles de otras drogas inmunosupresoras:

Datos analíticos:

Creatinina: Urea: Proteínas totales: Potasio:  
 Bilirrubina total: ALT: AST: Hb: Hto:

##### 2º día:

Tipo de inmunosupresión  
 Medicación concomitante

Complicaciones de interés y efectos adversos atribuidos a las drogas inmunosupresoras

Diarreas / Ileo ?

Tipo de nutrición empleada

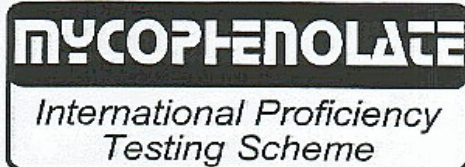
Niveles de otras drogas inmunosupresoras:

Datos analíticos:

Creatinina: Urea: Proteínas totales: Potasio:  
 Bilirrubina total: ALT: AST: Hb: Hto:

## 8.2. ANEXO 2. Hoja de envío de resultados International Proficiency Testing Scheme.

Dra Maribel Peralbo Rodriguez  
Hospital Virgen del Rocio Analisis Clinicos  
4a Planta Edificio Laboratorio  
Avda Manuel Siurot  
s/n Sevilla  
41013  
SPAIN



Samples Dispatched:	8 <sup>th</sup> December 2003
Your Results Should Reach Us By:	16 <sup>th</sup> January 2004

Centre No. 2133

New synthesis of MPAG available.  
See: [www.bioanalytics.co.uk](http://www.bioanalytics.co.uk) for details

Method Code		M27A	M27B
MPA			
MPA			
Method Code		M27A	M27B
MPAG*			
MPAG*			

\* If you are able to measure MPAG please also report these results \*

\*\* Report only one set of results for each method used. (Units - mg/L) \*\*

### METHOD CODES

- |   |                           |                        |
|---|---------------------------|------------------------|
| 1 | HPLC/UV                   |                        |
| 2 | EMIT <sup>®</sup> Behring |                        |
| 3 | HPLC/MS                   | <i>New Method Code</i> |
| 4 | Other                     |                        |

Please return the ORIGINAL plastic mailing container in which the samples arrived.

Please send your results to:

Mrs Kirsty Denny  
Analytical Unit  
Cardiological Sciences  
St George's Hospital Medical School  
London SW17 0RE, UK

You can e-mail your results to:  
**[kdenny@sghms.ac.uk](mailto:kdenny@sghms.ac.uk)**  
You must quote your centre number & method code

**Fax: +44 (0)20-8767 9687**

+44 (0)20-8767 9686

Internet: <http://www.bioanalytics.co.uk>

### 8.3. ANEXO 3. Perfiles en Trasplante Cardíaco.

#### 8.3.1. Caso 1

Presentación del paciente: Varón de 62 años y 62 Kg.

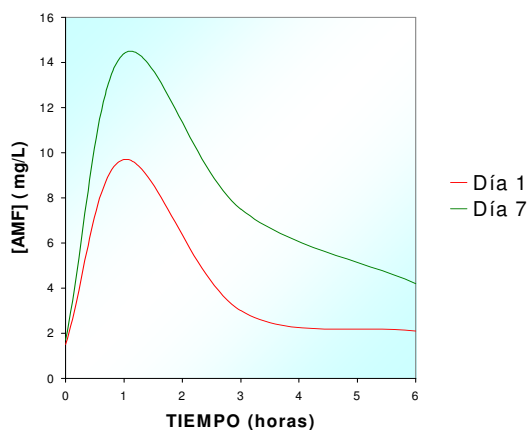
Enfermedad de base: Miocardiopatía dilatada severa no filiada.

Antecedentes: Alergia a  $\beta$ -lactámicos, Diabetes mellitus tipo II (DM-II), HT-A, hiperlipemia.

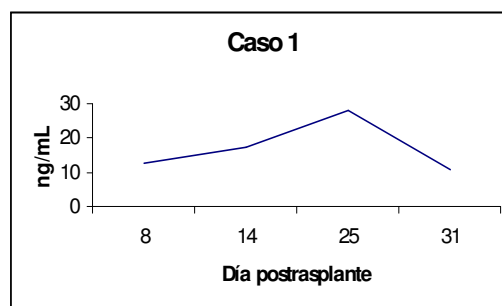
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. Aumento de modo lineal en la primera semana de  $C_{min}$  y  $C_{max}$  de AMF (Gráfico A). Los niveles de Tac (dosis entre 6-8 mg/día) oscilan en el primer mes desde 10.9 hasta 28.1 ng/ml (Gráfico B). En la primera semana los valores de ABC AMF se encuentran por encima de la recomendación (20 mg x h /L) que garantiza la máxima eficacia del tratamiento.

Conclusiones: El error de predicción (EP) a la baja del modelo 1 en el perfil farmacocinético a la semana en este paciente no es muy significativo pues se encuentra dentro del intervalo de confianza, los resultados de ABC de AMF están dentro del rango, lo que indica que el paciente mantuvo una buena cobertura inmunosupresora en el primer mes. Existen indicios de leves efectos adversos por la medicación.

A)



B)



### 8.3.2. Caso 2

Presentación del paciente: Varón de 17 años y 40 Kg.

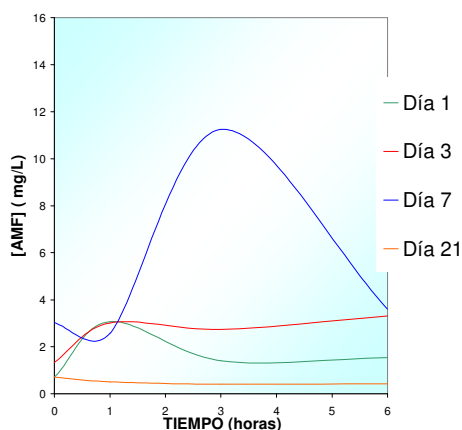
Enfermedad de base: Miocardiopatía dilatada severa.

Antecedentes: Familiares. Politerapia previa (furosemida, espironolactona, nitritos, ranitidina, ácido acetilsalicílico e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).

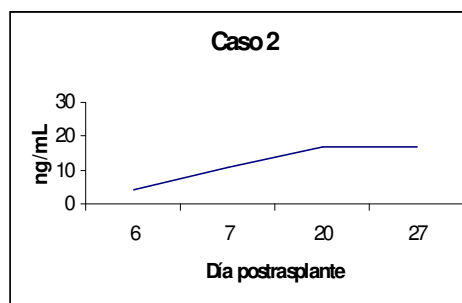
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. La C<sub>min</sub> de AMF aumenta irregularmente en la primera semana, y está por debajo del margen en los primeros días postrasplante. Claro comportamiento irregular en los perfiles farmacocinéticos recogidos. (Gráfico A) Los niveles de Tac (dosis entre 4-8 mg/día) oscilan en el primer mes desde 10.9 hasta 16.7 ng/ml. (Gráfico B). En los primeros días postrasplante los valores de ABC de AMF se encuentran por debajo de la recomendación que garantiza la máxima eficacia del tratamiento, se alcanza el rango en el séptimo día para después caer hasta 2.11 mg x h/L a las tres semanas.

Conclusiones: El error de predicción muy al alza en todos los modelos abreviados obtenidos para el perfil farmacocinético a las tres semanas. Se explica por el descenso brusco en los niveles de AMF entre la primera y tercera semana, los resultados de ABC de AMF observados de manera global sitúan a este paciente gran parte del primer mes fuera del rango. Esta insuficiente cobertura inmunosupresora pudo contribuir a la aparición del rechazo.

A)



B)



### 8.3.3. Caso 3

Presentación del paciente: Varón de 35 años y 70 Kg.

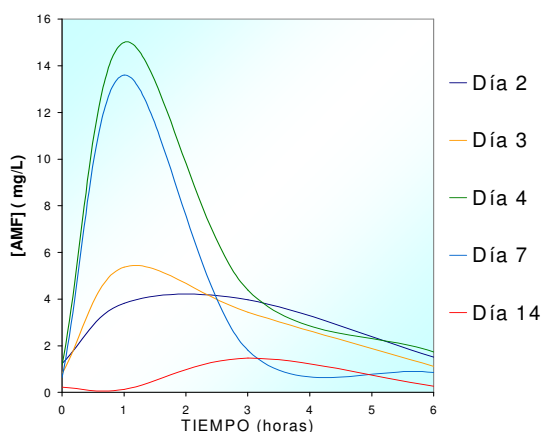
Enfermedad de base: Miocardiopatía dilatada asociada a endocarditis tricúspide.

Antecedentes: Rinitis alérgica primaveral, acné difuso, flebitis, fístula anal.

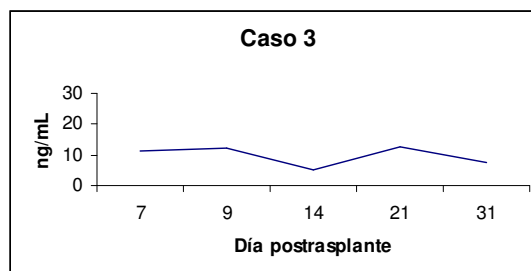
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. La C<sub>min</sub> de AMF se encuentra por debajo del rango en las dos primeras semanas postrasplante. (**Gráfico A**). Los niveles de Tac (dosis entre 8-12 mg/día) oscilan en el primer mes desde 2.2 hasta 12.6 ng/ml. (**Gráfico B**) Sus perfiles farmacocinéticos dejan claro dos tipos de comportamiento, por un lado en la primera semana postrasplante donde los valores de ABC de AMF aumentan progresivamente hasta alcanzar el rango entre el 4° y 7° día, por otro lado, se produce un descenso brusco hasta alcanzar 5.01 mg x h/L a las dos semanas.

Conclusiones: Por un lado, error de predicción al alza de los modelos 1 y 2 en el perfil farmacocinético a las dos semanas, se explica por el descenso brusco en los niveles de AMF entre la primera y segunda semana, por otro lado los EP en el modelo 1 no son muy significativos, ligeramente a la baja, en los perfiles de los días 4° y 7° lo que indica una buena cobertura inmunosupresora de inicio pero no después al comprobar los resultados de las biopsias y niveles de Tac.

A)



B)



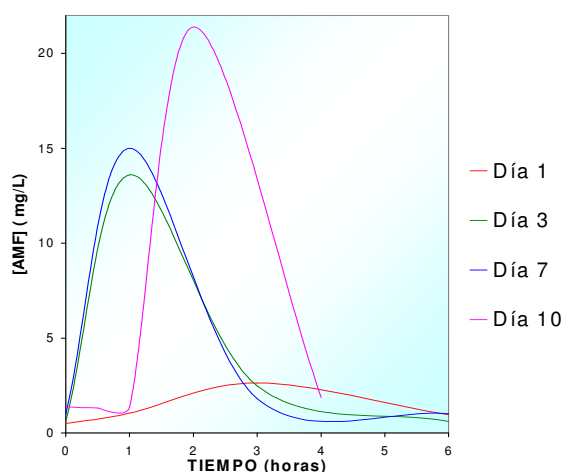
### 8.3.4. Caso 4

Presentación del paciente: Varón de 54 años y 73 Kg. Enfermedad de base: Miocardiopatía isquémica severa. Antecedentes: Fumador, bebedor.

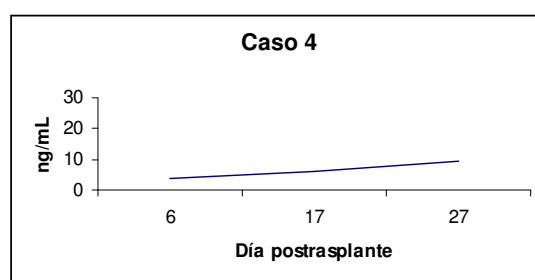
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. La C<sub>min</sub> de AMF se encuentra por debajo del rango en la primera semana postrasplante, alcanzándose niveles óptimos el día 10. (Gráfico A) Los niveles de Tac (dosis entre 8-10 mg/día) oscilan en el primer mes desde 6 hasta 9.5 ng/ml, (Gráfico B) lo que motivó el cálculo del ABC de Tac (0-4h) en el día 10 para observar su perfil de absorción. (Gráfico C) Los perfiles farmacocinéticos de AMF señalan un comportamiento normal en la primera semana. Sin embargo, el día 10 se produce un retraso de t<sub>max</sub>.

Conclusiones: Error de predicción no muy significativo a la baja del modelo 1 en el perfil farmacocinético a la semana en este paciente, se puede explicar por el rápido aclaramiento del fármaco en ese día. El rechazo grave pudo estar motivado por los bajos niveles de Tac alcanzados (el paciente olvidó varias tomas) y por el irregular comportamiento de los perfiles de absorción del AMF.

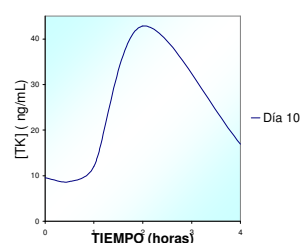
A)



B)



C)





### 8.3.5. Caso 5

#### Exitus.

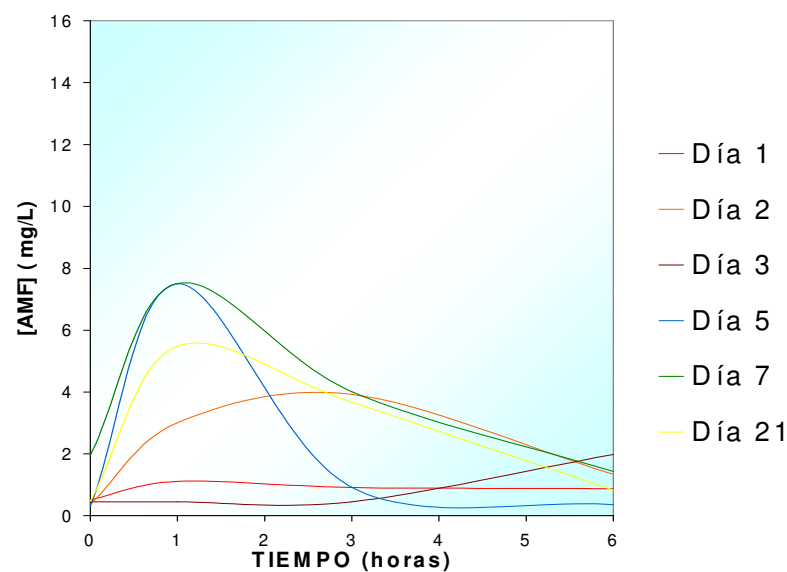
Presentación del paciente: Varón de 27 años y 50 Kg.

Enfermedad de base: Miocardiopata.

Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. La Cmin de AMF se encuentra por debajo del rango en las tres primeras semanas a excepción del día 7° donde alcanza 1.96 mcg/mL. (Gráfico A) Se comienza el tratamiento con Tac pero por circunstancias clínicas se cambia a CsA. Los perfiles farmacocinéticos de AMF se encuentran por debajo del rango a excepción del día 7.

Conclusiones: EP al alza del modelo 1,3 y 4 en el perfil farmacocinético del tercer día, se explica por el comportamiento plano de la curva en ese día y las fuertes fluctuaciones de niveles de AMF probablemente asociados a alteraciones en la absorción del fármaco.

A)



### 8.3.6. Caso 6

Presentación del paciente: Varón de 56 años y 75 Kg.

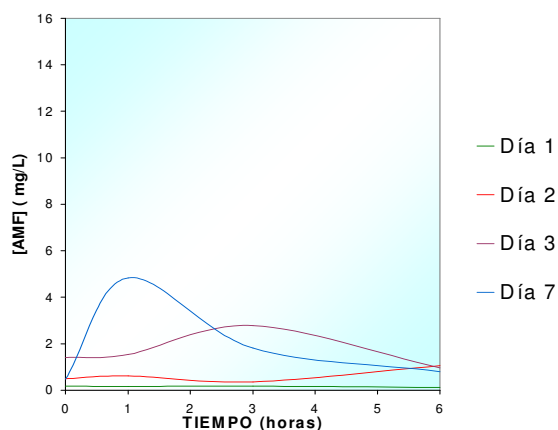
Enfermedad de base: Miocardiopatía isquémica terminal con angor e ICa congestiva no controlada.

Antecedentes: Fumador, bebedor.

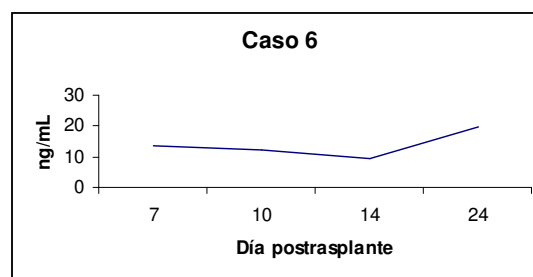
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. La Cmin de AMF se encuentra por debajo del rango en la primera semana a excepción del día 3° donde alcanza 1.4 mcg/mL. (Gráfico A) Los niveles de Tac (dosis entre 7-10 mg/día) oscilan en el primer mes desde 3.5 hasta 19.7 ng/ml. (Gráfico B) Todos los perfiles farmacocinéticos de AMF se encuentran por debajo del rango para el ABC de AMF en esta primera semana.

Conclusiones: EP al alza de todos los modelos abreviados en el perfil farmacocinético del segundo día, se explica por el comportamiento plano de la curva probablemente asociado a un aumento en la eliminación del fármaco.

A)



B)



### 8.3.7. Caso 7

#### Exitus.

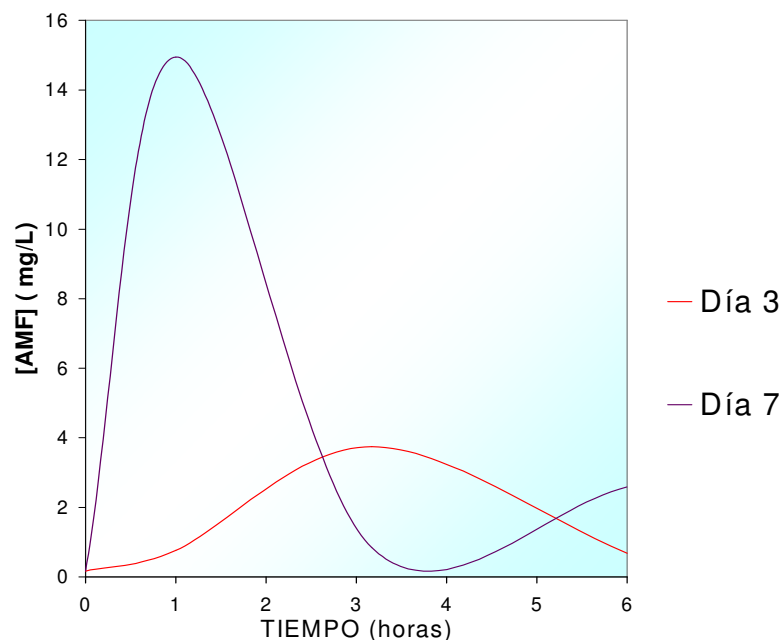
Presentación del paciente: Varón de 54 años y 70 Kg.

Enfermedad de base: Miocardiopata.

Régimen inmunosupresor: La  $C_{min}$  de AMF se encuentra por debajo del rango en la primera semana. (Gráfico A) Los perfiles farmacocinéticos de AMF con tendencia a la baja hasta alcanzar el rango para el ABC de AMF en esta primera semana.

Conclusiones: Error de predicción al alza no muy significativo del modelo 1 en el perfil farmacocinético del tercer día.

A)



### 8.3.8. Caso 8

#### Exitus.

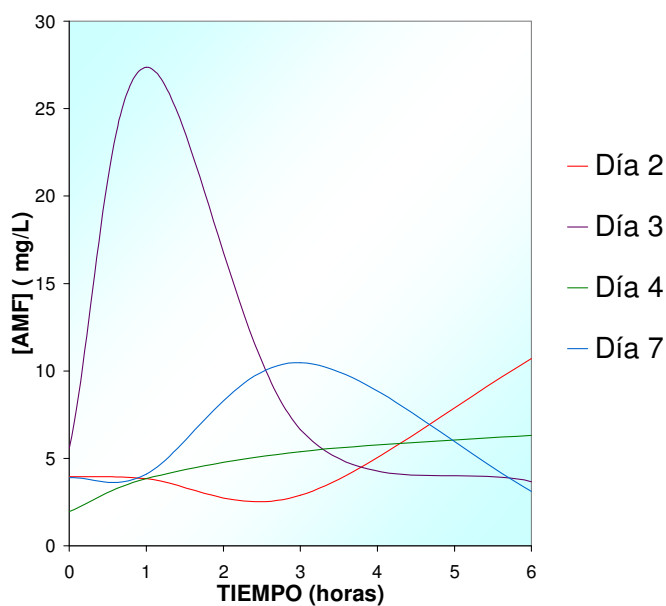
Presentación del paciente: Varón de 54 años y 70 Kg.

Enfermedad de base: Miocardiopata.

Régimen inmunosupresor: La Cmin de AMF se encuentra dentro del rango en la primera semana e incluso por encima en el tercer día. (Gráfico A) Los perfiles farmacocinéticos de AMF dentro del rango desde el segundo día para el ABC de AMF en esta primera semana.

Conclusiones: Error de predicción a la baja del modelo 1 en el perfil farmacocinético del segundo día está dentro del intervalo de confianza, para el modelo 2 sí es significativo, la explicación se puede encontrar en el irregular contorno del perfil con una Cmax= 10.71 mcg/mL a las 6h.

A)



### 8.3.9. Caso 9

Presentación del paciente: Varón de 43 años y 95 Kg.

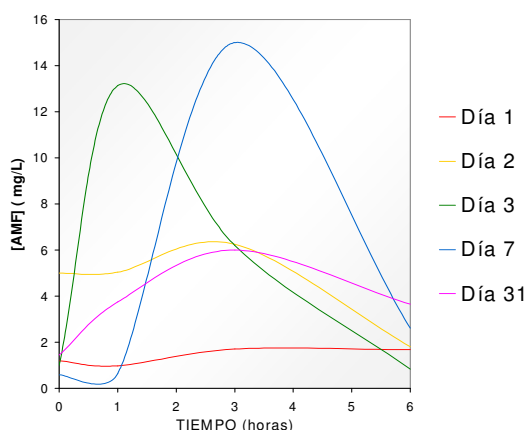
Enfermedad de base: Miocardiopatía isquémica.

Antecedentes: Ex-fumador, DM-II, hiperlipemia.

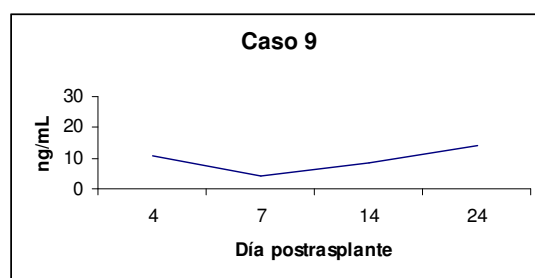
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. Los valores de  $C_{min}$  de AMF en la primera semana oscilan alrededor del margen inferior del rango propuesto. Los perfiles farmacocinéticos alcanzan el rango desde el segundo día para el ABC de AMF estando por debajo al mes del trasplante. (Gráfico A) Los niveles de Tac oscilan desde 3.7 a 27 ng/mL (dosis entre 6-12 mg/día) en el primer mes postrasplante. (Gráfico B)

Conclusiones: EP al alza de los modelos 3 y 4 en el perfil farmacocinético del día 31, se puede explicar por la caída brusca en los valores de ABC de AMF desde el día 7. La cobertura inmunosupresora de las primeras semanas parece la adecuada, a pesar de ello se observa una tendencia a la baja en los valores de ABC de AMF que probablemente se relacionen con el rechazo moderado.

A)



B)



### 8.3.10. Caso 10

Presentación del paciente: Varón de 45 años y 70 Kg.

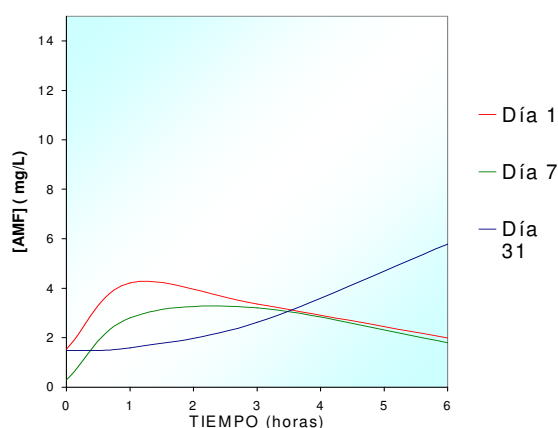
Enfermedad de base: Miocardiopatía dilatada de etiología probablemente enólica.

Antecedentes: Ex-fumador y ex-bebedor. Síndrome depresivo.

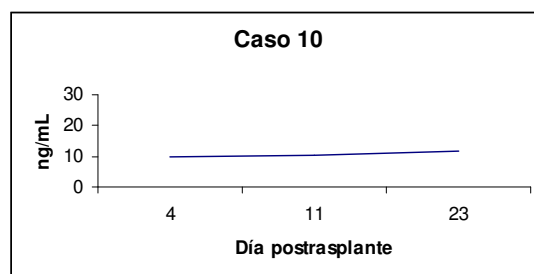
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. Los valores de  $C_{min}$  de AMF en la primera semana están cerca del margen inferior del rango propuesto. Los perfiles farmacocinéticos no alcanzan el rango para el ABC de AMF durante el primer mes tras el trasplante. (Gráfico A) Los niveles de Tac oscilan desde 9.7 a 11.9 ng/mL (dosis entre 6-12 mg/día) en el primer mes postrasplante. (Gráfico B)

Conclusiones: EP al alza de los modelos 3 y 4 en el perfil farmacocinético del día 31, se puede explicar por el anómalo comportamiento del perfil con una  $C_{max}$  = 5.78 mcg/mL a las 6h. La cobertura inmunosupresora de las primeras semanas no fue la suficiente lo que probablemente contribuyó al rechazo 3A registrado.

A)



B)



### 8.3.11. Caso 11

Presentación del paciente: Varón de 59 años y 66 Kg.

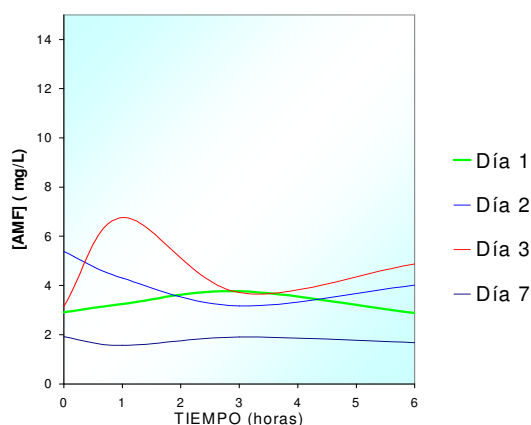
Enfermedad de base: Miocardiopatía dilatada de isquémica.

Antecedentes: Ex-fumador y ex-bebedor. HT-A, dislipemia, arteriopatía periférica severa.

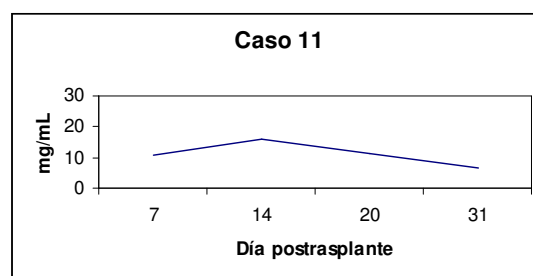
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. Los valores de  $C_{min}$  de AMF en la primera semana están dentro del rango propuesto, cerca del límite superior de la normalidad. Los perfiles farmacocinéticos están cerca del rango para el ABC de AMF durante la primera semana tras el trasplante. (Gráfico A) Los niveles de Tac (dosis entre 4-6 mg/día) oscilan desde 6.5 a 10.8 ng/mL en el primer mes postrasplante. (Gráfico B)

Conclusiones:  $C_{min}$  media= 3.34 mcg/mL.  $C_{max}$  = 6.76 mcg/mL a la 1h en el perfil del día 3. ABC de AMF media= 20.5 mg\*h/L.

A)



B)



### 8.3.12. Caso 12

Presentación del paciente: Varón de 58 años y 75 Kg.

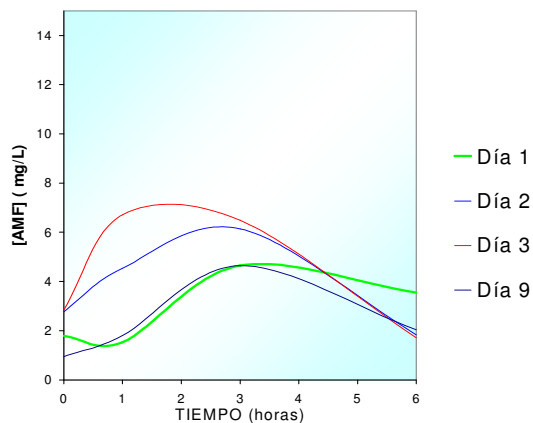
Enfermedad de base: Miocardiopatía isquémica.

Antecedentes: Ex-fumador, dislipemia, DM-II, hernia hiato.

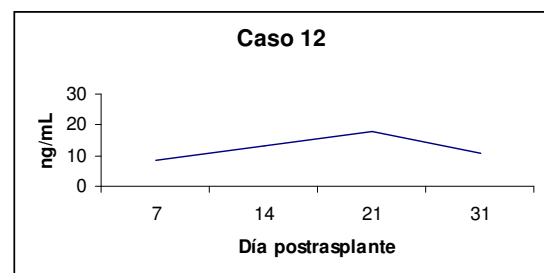
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. Los valores de  $C_{min}$  de AMF en la primera semana están dentro del rango propuesto para descender a 0.95 mcg/mL el día 9. Los perfiles farmacocinéticos están cerca del rango para el ABC de AMF durante la primera semana tras el trasplante. Descendiendo en la segunda semana. (Gráfico A) Los niveles de Tac (dosis entre 5-7 mg/día) oscilan desde 3.6 a 17.8 ng/mL en el primer mes postrasplante. (Gráfico B)

Conclusiones:  $C_{min}$  media= 1.7 mcg/mL.  $C_{max}$  = 6.71 mcg/mL a la 1h en el perfil del día 3. ABC de AMF media= 23.3 mg\*h/L.

A)



B)





### 8.3.13. Caso 13

Presentación del paciente: Varón de 49 años y 94 Kg.

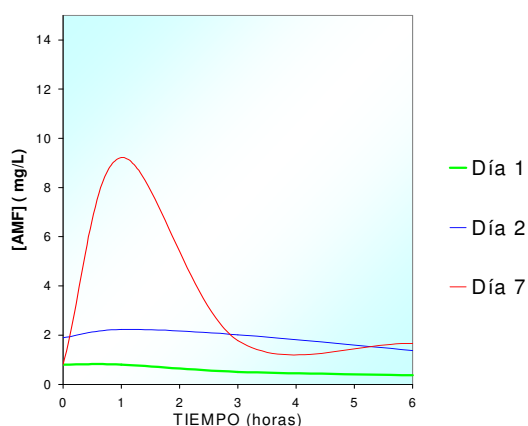
Enfermedad de base: Miocardiopatía isquémica severa.

Antecedentes: Ex-fumador, ex-bebedor, hipercolesterolemia.

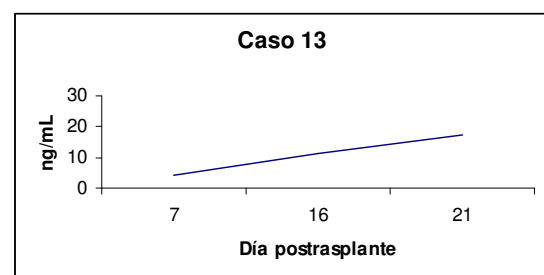
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. Los valores de  $C_{min}$  de AMF en la primera semana están por debajo del rango propuesto a excepción del día 2 con 1.89 mcg/mL. Los perfiles farmacocinéticos están por debajo del rango para el ABC de AMF en los primeros días estabilizándose a la semana del trasplante. (Gráfico A) Los niveles de Tac (dosis 7 mg/día) oscilan desde 4.0 a 17.2 ng/mL en el primer mes postrasplante. (Gráfico B)

Conclusiones:  $C_{min}$  media= 1.2 mcg/mL.  $C_{max}$  = 9.21 mcg/mL a la 1h a la semana. ABC de AMF media= 15.2 mg x h/L.

A)



B)



### 8.3.14. Caso 14

Presentación del paciente: Varón de 58 años y 85 Kg.

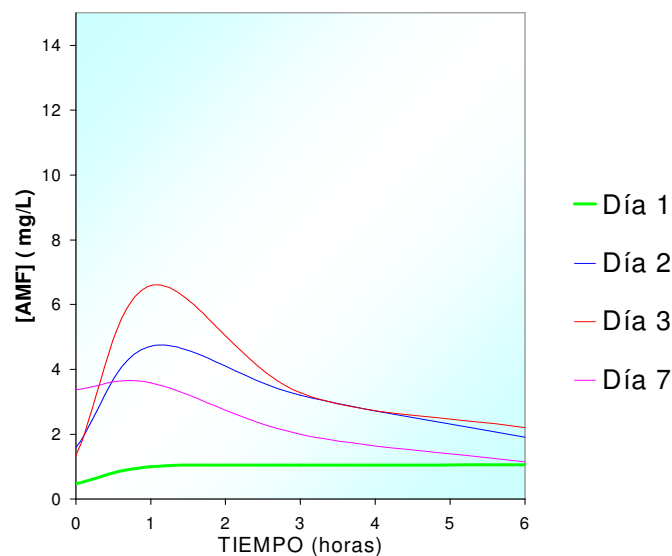
Enfermedad de base: Miocardiopatía dilatada.

Antecedentes: HT-A severa, ex-bebedor, dislipemia, IR crónica.

Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. Los valores de  $C_{min}$  de AMF en la primera semana están dentro del rango propuesto a excepción del día 1 con 0.48 mcg/mL. Los perfiles farmacocinéticos están por debajo del rango para el ABC de AMF en los primeros días. (Gráfico A) Los niveles de Tac oscilan desde 11.0 a 25.4 ng/mL en los primeros días postrasplante, se retira por nefrotoxicidad y se administra sirolimus (4 mg/día).

Conclusiones:  $C_{min}$  media= 1.7 mcg/mL.  $C_{max}$  = 6.59 mcg/mL a la 1h a la semana. ABC de AMF media= 14.8 mg x h/L.

A)



### 8.3.15. Caso 15

Presentación del paciente: Varón de 54 años y 80 Kg.

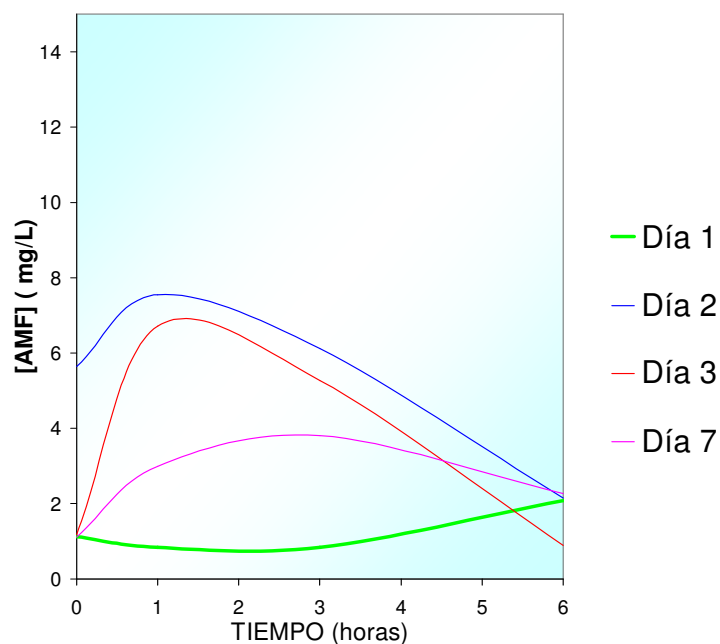
Enfermedad de base: Miocardiopatía isquémica.

Antecedentes: DM-II, HT-A severa, hiperlipemia.

Régimen inmunosupresor: Inducción con daclizumab y mantenimiento con CsA-MMF-esteroides a dosis bajas. Los valores de Cmin de AMF en la primera semana están dentro del rango propuesto a excepción del día 2, por encima, con 5.64 mcg/mL. Los perfiles farmacocinéticos están cerca del rango para el ABC de AMF en los días 2 y 3 descendiendo bruscamente el día 7. (Gráfico A) Los niveles de CsA oscilan desde 5.8 a 262.2 ng/mL en el primer mes postrasplante.

Conclusiones: Cmin media= 2.3 mcg/mL. Cmax = 6.71 mcg/mL a la 1h en el tercer día postrasplante. ABC AMF media= 20.7 mg x h/L.

A)



### 8.3.16. Caso 16

Presentación del paciente: Varón de 52 años y 87 Kg.

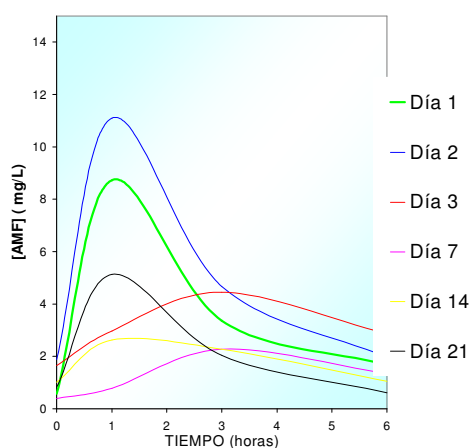
Enfermedad de base: Miocardiopatía dilatada de origen enólico.

Antecedentes: DM-II, ACV sin secuelas, ex-bebedor, dislipemia.

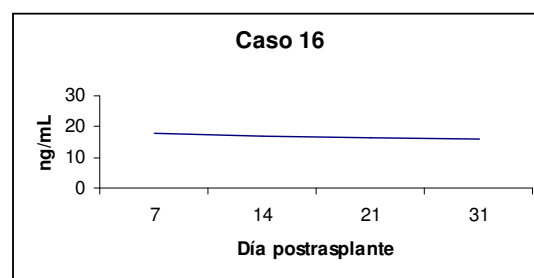
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. Los valores de  $C_{min}$  de AMF en las primeras semanas están dentro del rango propuesto a excepción de los días 1 y 7 y 21 por debajo. Los perfiles farmacocinéticos están cerca del rango para el ABC de AMF descendiendo bruscamente el día 7 y recuperándose los días 14 y 21. (Gráfico A) Los niveles de Tac (dosis 6-9 mg/día) oscilan desde 4.5 a 17.9 ng/mL en el primer mes postrasplante. (Gráfico B)

Conclusiones:  $C_{min}$  media= 1.1 mcg/mL.  $C_{max}$  = 11. 1 mcg/mL a la 1h en el segundo día postrasplante. ABC de AMF media= 18.7 mg x h/L.

**A)**



**B)**



### 8.3.17. Caso 17

Presentación del paciente: Varón de 48 años y 73 Kg.

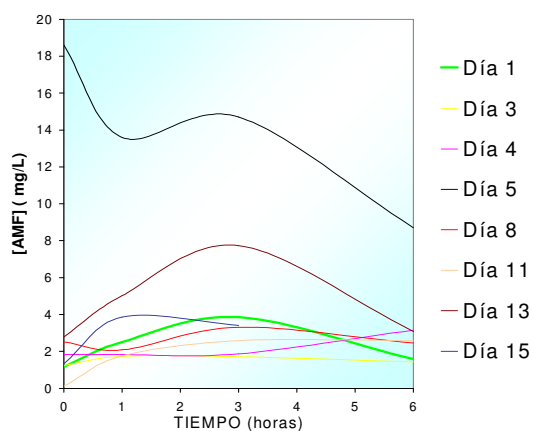
Enfermedad de base: Miocardiopatía dilatada.

Antecedentes: DM-II, ACV sin secuelas, ex-bebedor, ex-fumador, dislipemia, hipotiroidismo subclínico secundario a amiodarona, EPOC leve-moderado.

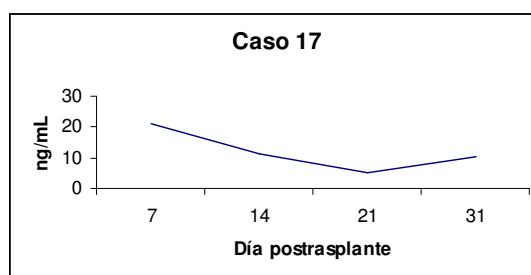
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. Los valores de  $C_{min}$  de AMF en los primeros días están dentro del rango propuesto a excepción del día 5 con un pico de concentración de 18.6 mcg/mL. Los perfiles farmacocinéticos están cerca del rango para el ABC de AMF aumentando transitoriamente el día 5 y bajando a partir del día 8. (Gráfico A) Los niveles de Tac (dosis 4-5 mg/día) estuvieron aumentados en los primeros días postrasplante ajustándose la dosis según grado de insuficiencia renal. (Gráfico B)

Conclusiones:  $C_{min}$  media= 3.7 mcg/mL.  $C_{max}$  = 18.6 mcg/mL en predosis el quinto día postrasplante. ABC de AMF media= 23.7 mg x h/L.

A)



B)



### 8.3.18. Caso 18

Presentación del paciente: Varón de 30 años y 64 Kg.

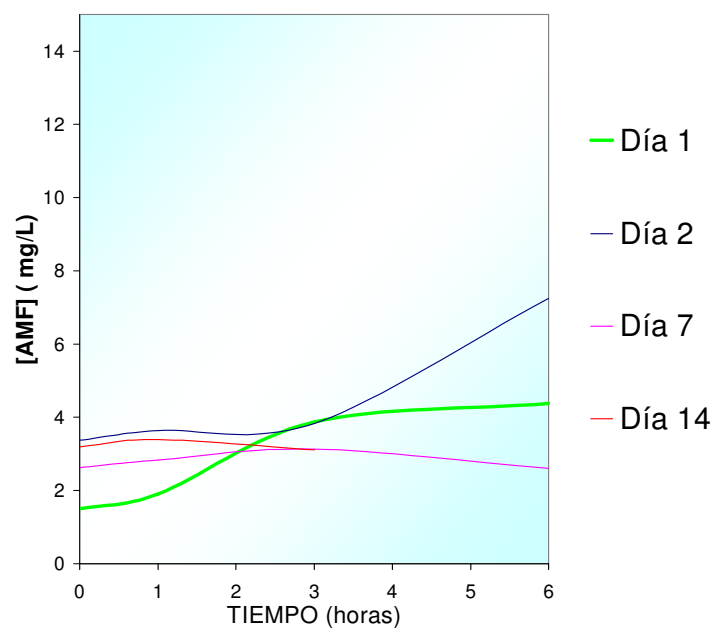
Enfermedad de base: Miocardiopatía hipertrófica en fase dilatada dilatada.

Antecedentes: Familiares directos. Disfunción renal y ascitis importante.

Régimen inmunosupresor: Inducción con basiliximab y mantenimiento con CsA-MMF y esteroides a dosis bajas. Los valores de Cmin de AMF en los primeros días están dentro del rango propuesto. Los perfiles farmacocinéticos están cerca del rango para el ABC de AMF disminuyendo en la segunda semana. (Gráfico A) Los niveles de CsA oscilaron desde 12.1 a 246.3 ng/mL en el primer mes postrasplante.

Conclusiones: Cmin media= 2.7 mcg/mL. Cmax = 7.3 mcg/mL a las 6h el segundo día postrasplante. ABC de AMF media= 18.6 mg x h/L.

A)



### 8.3.19. Caso 19

Presentación del paciente: Mujer de 28 años y 46 Kg.

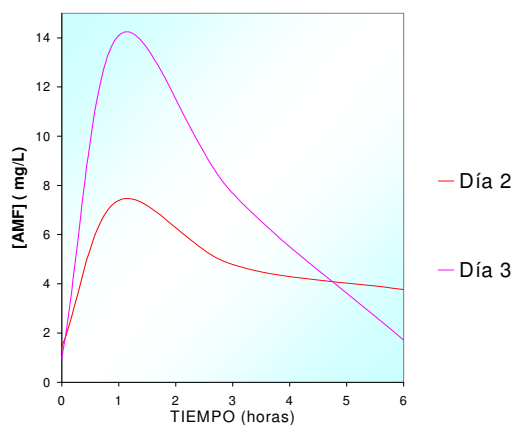
Enfermedad de base: Miocardiopatía dilatada.

Antecedentes: Portadora VHB en tratamiento previo con Lamivudina, rinitis alérgica, tomadora anticonceptivos orales.

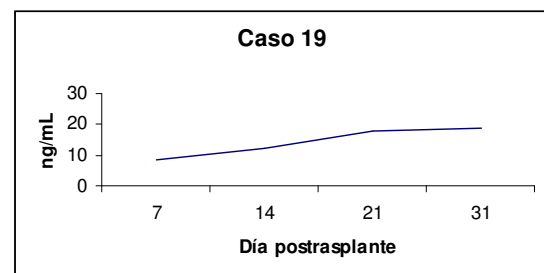
Régimen inmunosupresor: Los valores de Cmin de AMF en los primeros días están dentro del rango propuesto. Los perfiles farmacocinéticos están dentro del rango para el ABC de AMF en la primera semana. (Gráfico A) Los niveles de Tac (dosis 5-8 mg/día) oscilaron desde 5.6 a 18.9 ng/mL en el primer mes postrasplante. (Gráfico B)

Conclusiones: Cmin media= 1.2 mcg/mL. Cmax = 14.1 mcg/mL a las 1h el tercer día postrasplante. ABC de AMF media= 36.4 mg x h /L.

A)



B)



### 8.3.20. Caso 20

Presentación del paciente: Varón de 55 años y 66 Kg.

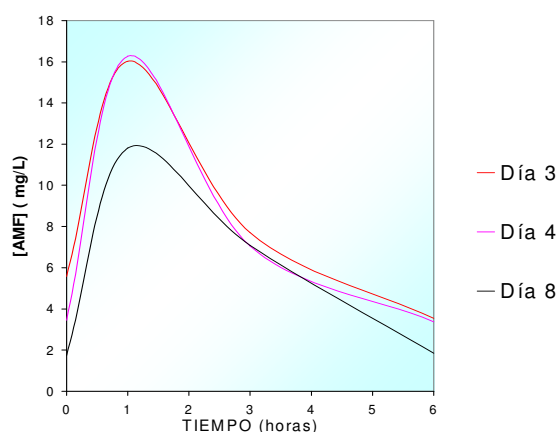
Enfermedad de base: Miocardiopatía dilatada.

Antecedentes: Hipercolesterolemia, ex-fumador, ex-bebedor, arteriopatía periférica.

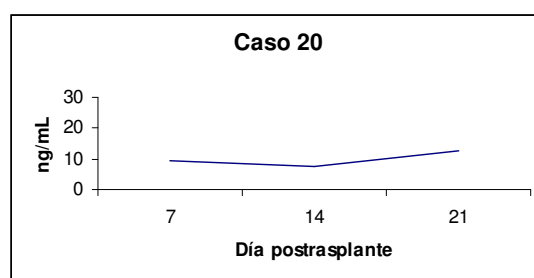
Régimen inmunosupresor: Los valores de Cmin de AMF en los primeros días están dentro del rango propuesto a excepción del día 3 con un pico de 5.59 mcg/mL. Los perfiles farmacocinéticos están dentro del rango para el ABC de AMF en la primera semana. (Gráfico A) Los niveles de Tac (dosis 6-8 mg/día) oscilaron desde 3.6 a 12.7 ng/mL en las primeras semanas postrasplante. (Gráfico B)

Conclusiones: Cmin media= 1.2 mcg/mL. Cmax = 16.3 mcg/mL a las 1h el cuarto día postrasplante. ABC de AMF media= 46.5 mg x h /L.

**A)**



**B)**





### 8.3.21. Caso 21

Presentación del paciente: Mujer de 58 años y 70 Kg.

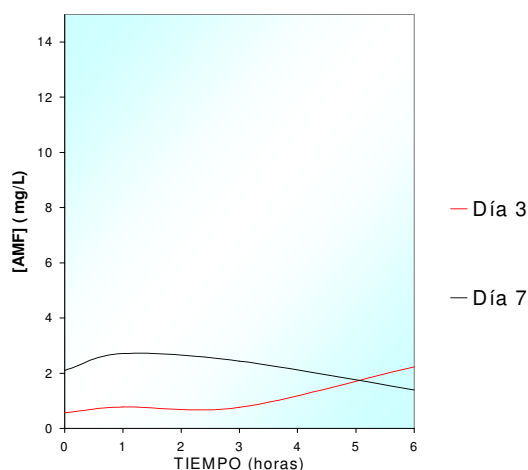
Enfermedad de base: Miocardiopatía isquémica severa.

Antecedentes: HT-A, dislipemia, hiperuricemia y síndrome comicial tardío en tratamiento con ácido valproico y carbamazepina.

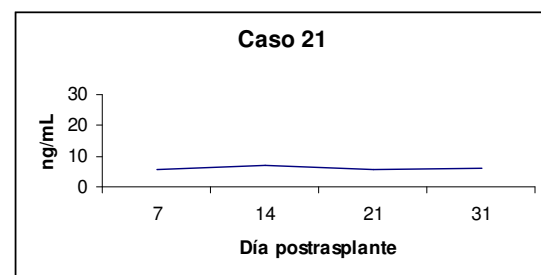
Régimen inmunosupresor: Cuádruple terapia secuencial. Los valores de Cmin de AMF en los primeros días están por debajo del rango propuesto alcanzo niveles el día 7. Los perfiles farmacocinéticos están por debajo del rango para el ABC de AMF en la primera semana. (Gráfico A) Los niveles de Tac (dosis 5-9 mg/día) oscilaron desde 5.7 a 9.9 ng/mL en el primer mes postrasplante. (Gráfico B)

Conclusiones: Cmin media= 1.3 mcg/mL. Cmax = 2.7 mcg/mL a las 1h el séptimo día postrasplante. ABC de AMF media= 10.1 mg x h /L.

**A)**



**B)**



### 8.3.22. Caso 22

Presentación del paciente: Varón de 42 años y 75 Kg.

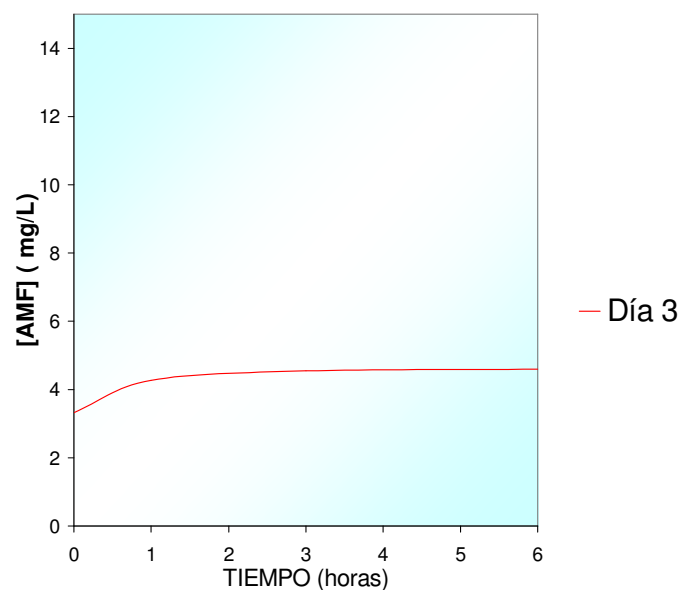
Enfermedad de base: Miocardiopatía dilatada severa.

Antecedentes: Clembuterol, anabolizantes, GH y otros tóxicos.

Régimen inmunosupresor: Inducción con basiliximab. Mantenimiento con CsA-MMF y esteroides. Los valores de Cmin de AMF en los primeros días están dentro del rango propuesto. Los perfiles farmacocinéticos están dentro del rango para el ABC de AMF en la primera semana. (Gráfico A) Los niveles de CsA oscilaron desde 263 a 828.2 ng/mL en el primer mes postrasplante.

Conclusiones: Cmin media= 3.3 mcg/mL. Cmax = 4.6 mcg/mL a las 6h el tercer día postrasplante. ABC de AMF media= 26.4 mg x h /L.

A)



### 8.3.13. Caso 23

#### Exitus.

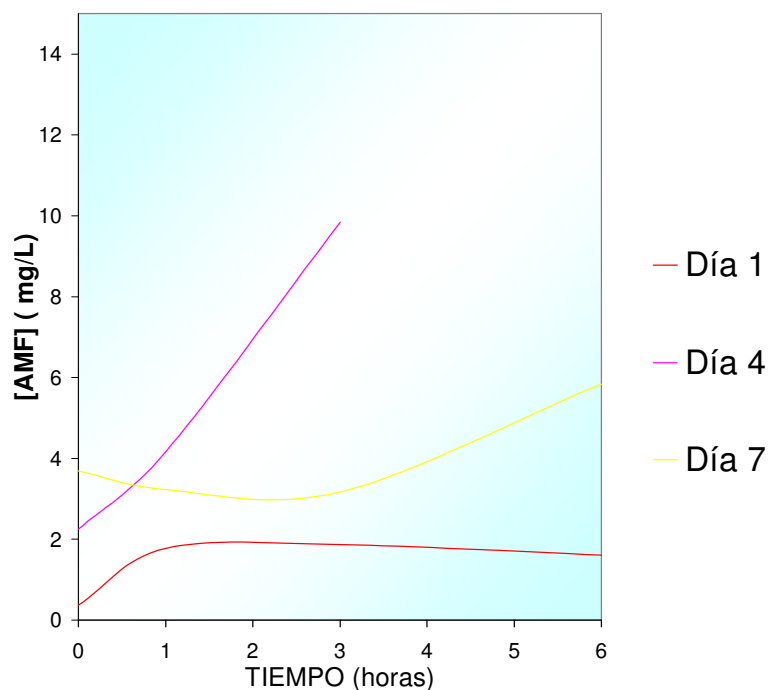
Presentación del paciente: Varón de 54 años y 70 Kg.

Enfermedad de base: Miocardiopata.

Régimen inmunosupresor: Los valores de Cmin de AMF en los primeros días están dentro del rango propuesto a excepción del día 1. Los perfiles farmacocinéticos están por debajo del rango para el ABC de AMF en la primera semana.

Conclusiones: Cmin media= 2.1 mcg/mL. Cmax = 9.8 mcg/mL a las 3h el cuarto día postrasplante. ABC de AMF media= 16.8 mg x h /L.

A)



### 8.3.24. Caso 24

#### Exitus.

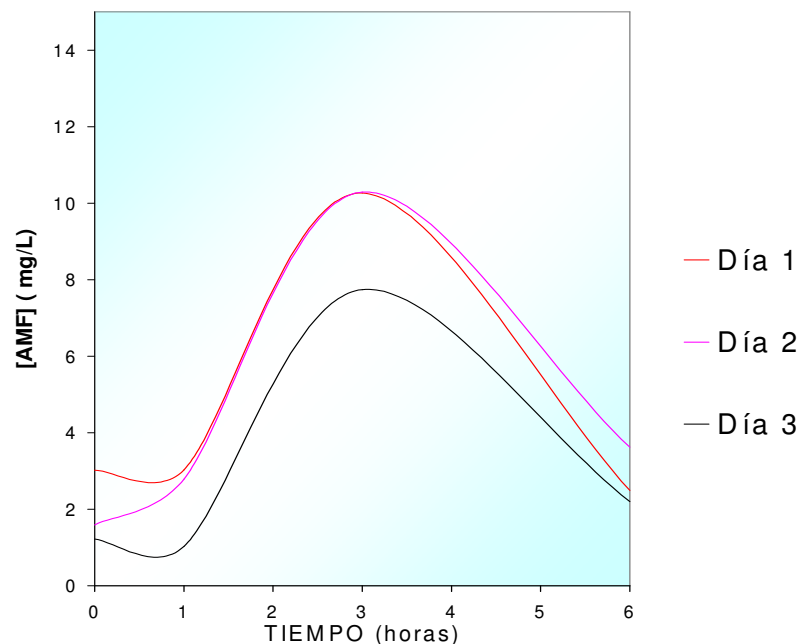
Presentación del paciente: Varón de 21 años y 62 Kg.

Enfermedad de base: Miocardiopata.

Régimen inmunosupresor: Los valores de  $C_{min}$  de AMF en los primeros días están dentro del rango propuesto. Los perfiles farmacocinéticos están dentro del rango para el ABC de AMF en los primeros días.

Conclusiones:  $C_{min}$  media= 1.9 mcg/mL.  $C_{max}$  = 10.3 mcg/mL a las 3h el segundo día postrasplante. ABC de AMF media= 32.1 mg x h /L.

A)



### 8.3.25. Caso 25

#### Exitus.

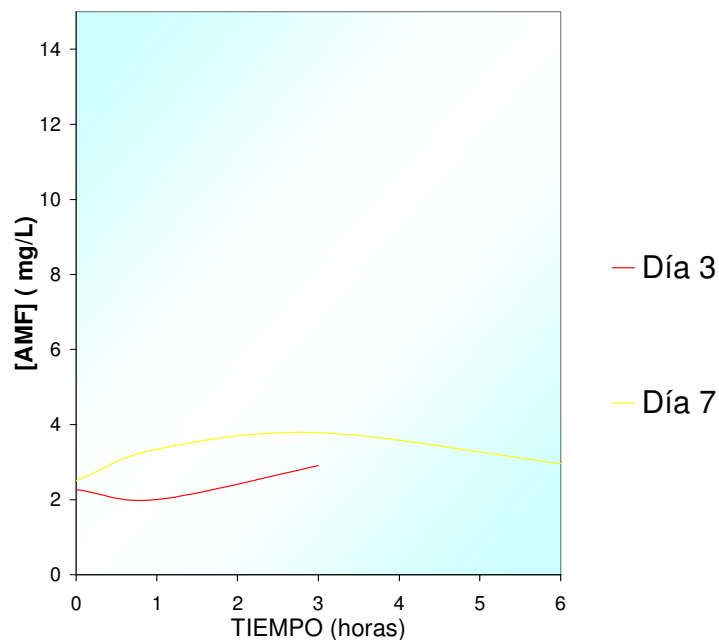
Presentación del paciente: Varón de 52 años y 75 Kg.

Enfermedad de base: Miocardiopata.

Régimen inmunosupresor: Los valores de  $C_{min}$  de AMF en los primeros días están dentro del rango propuesto. Los perfiles farmacocinéticos están por debajo del rango para el ABC de AMF en los primeros días.

Conclusiones:  $C_{min}$  media= 2.4 mcg/mL.  $C_{max}$  = 3.8 mcg/mL a las 3h el séptimo día postrasplante. ABC de AMF media= 13.7 mg x h /L.

A)



### 8.3.26. Caso 26

#### Exitus.

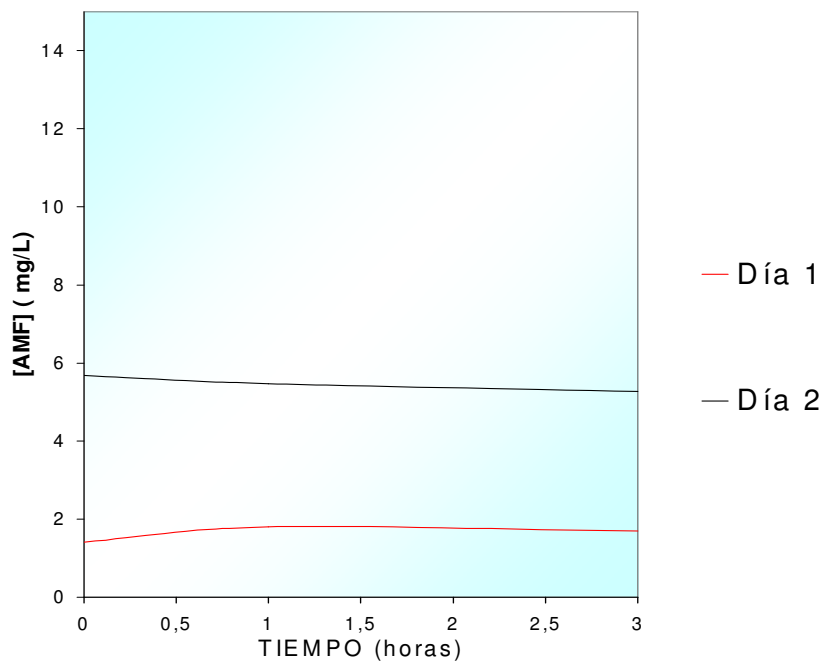
Presentación del paciente: Varón de 52 años y 81Kg.

Enfermedad de base: Miocardiopata.

Régimen inmunosupresor: Los valores de Cmin de AMF en los primeros días están dentro del rango propuesto. Los perfiles farmacocinéticos están por debajo del rango para el ABC de AMF en los primeros días.

Conclusiones: Cmin media= 3.6 mcg/mL. Cmax = 5.7 mcg/mL en predosis el segundo día postrasplante. ABC de AMF media= 10.7 mg x h /L.

A)



### 8.3.27. Caso 27

**Se excluye del análisis al no estar en el periodo postoperatorio inmediato.**

Régimen inmunosupresor: Los valores de Cmin de AMF en los primeros días están por debajo del rango propuesto al igual que los perfiles farmacocinéticos para el ABC de AMF.

Evaluación de eficacia: Sin datos.

Evaluación de seguridad: Rechazo celular agudo en paciente trasplantado hace meses tratado con terapia de rescate y conversión a sirolimus por la presencia de fracaso renal agudo por anticalcineurínicos e hipovolemia por cuadro diarreico de origen no filiado. Complicado a posteriori con pancitopenia tóxica y trastornos neurológicos graves. Bacteriemia por catéter e infección por herpesvirus en mucosa bucal.

Conclusiones: Cmin media= 0.5 mcg/mL. Cmax = 2.4 mcg/mL a la 1h el segundo día postrasplante. ABC de AMF media= 8.8 mg x h /L.

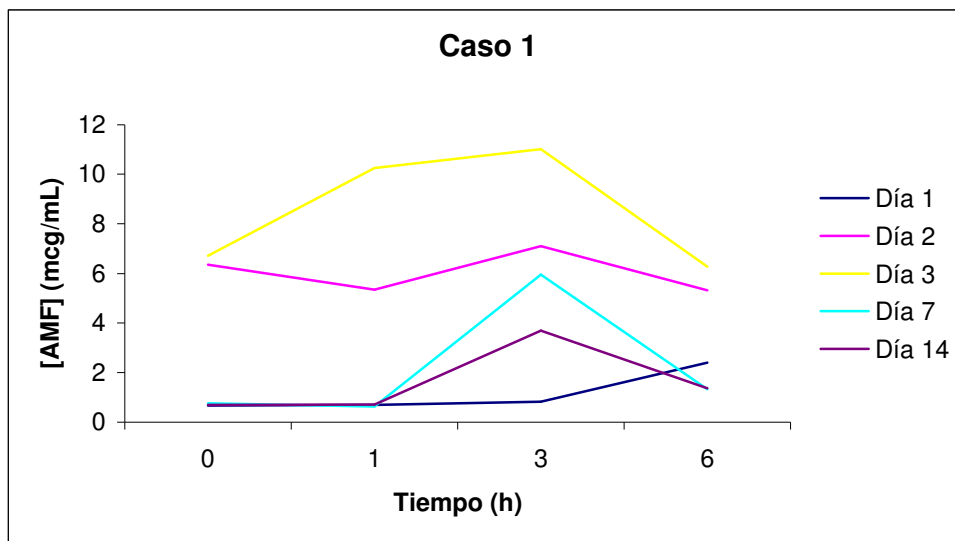
## 8.4. ANEXO 4. Perfiles en Trasplante Hepático.

### 8.4.1. Caso 1.

Presentación del paciente: Varón de 54 años.

Enfermedad de base: Etílico.

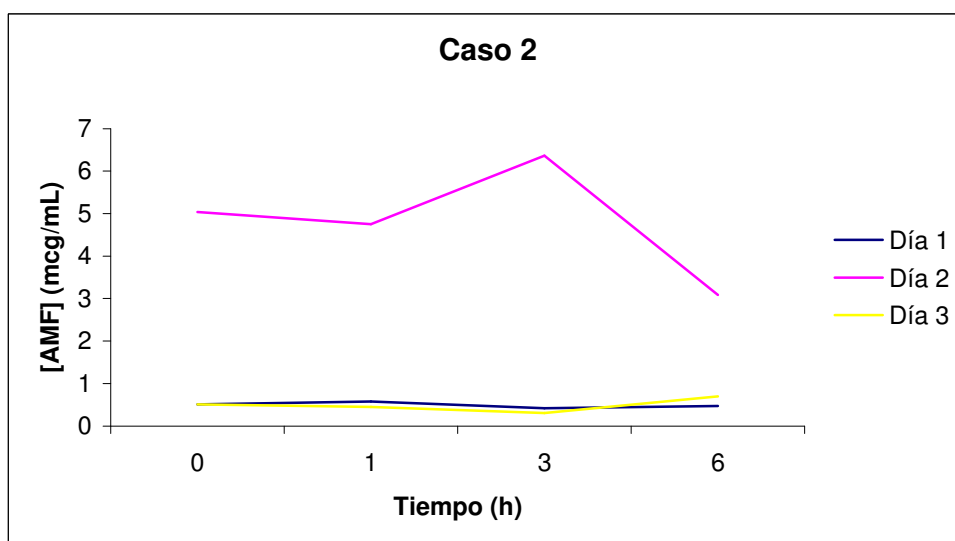
Inmunosupresión: Cambio de Tac por CsA.



### 8.4.2. Caso 2.

Presentación del paciente: Varón de 63 años.

Enfermedad de base: Etílico.

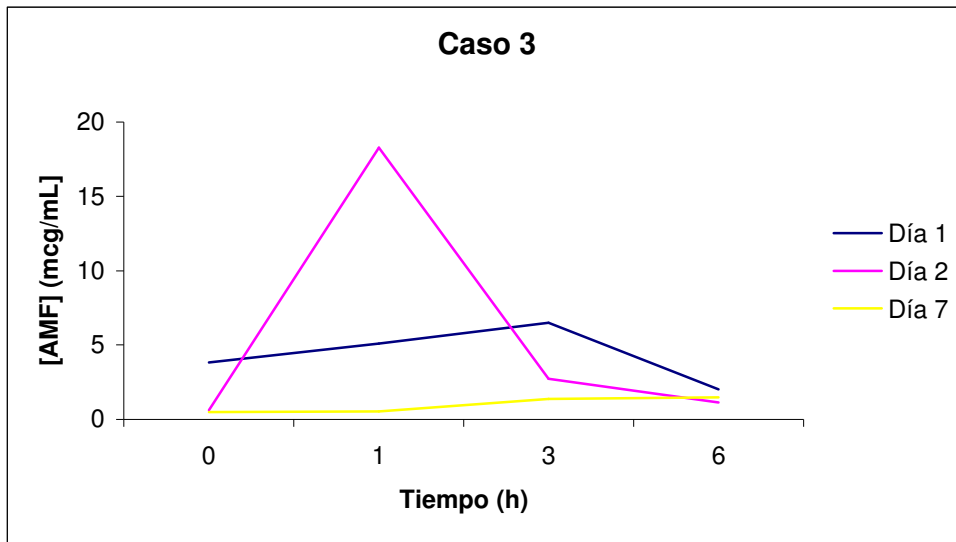




**8.4.3. Caso 3.**

Presentación del paciente: Varón de 47 años.

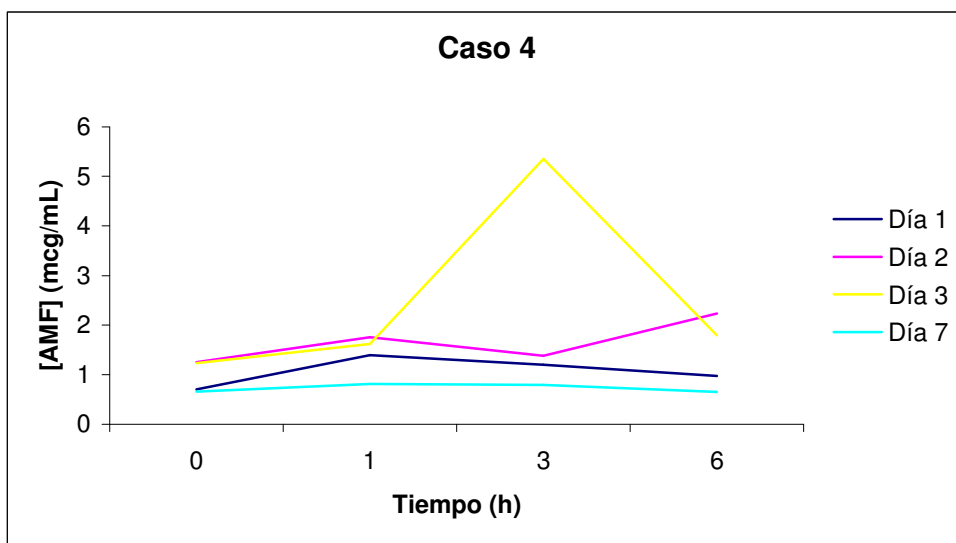
Enfermedad de base: Etílico.



**8.4.4. Caso 4.**

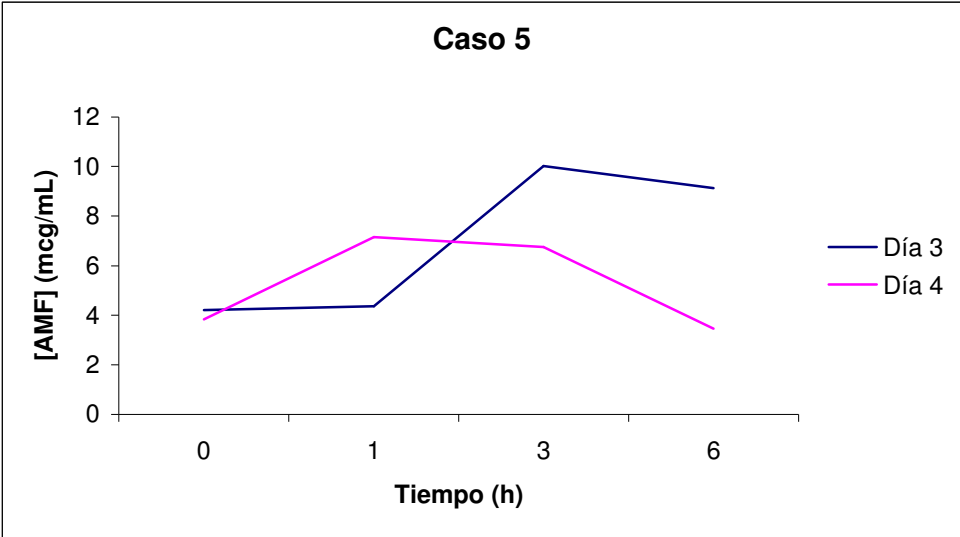
Presentación del paciente: Varón de 37 años.

Enfermedad de base: Etílico.



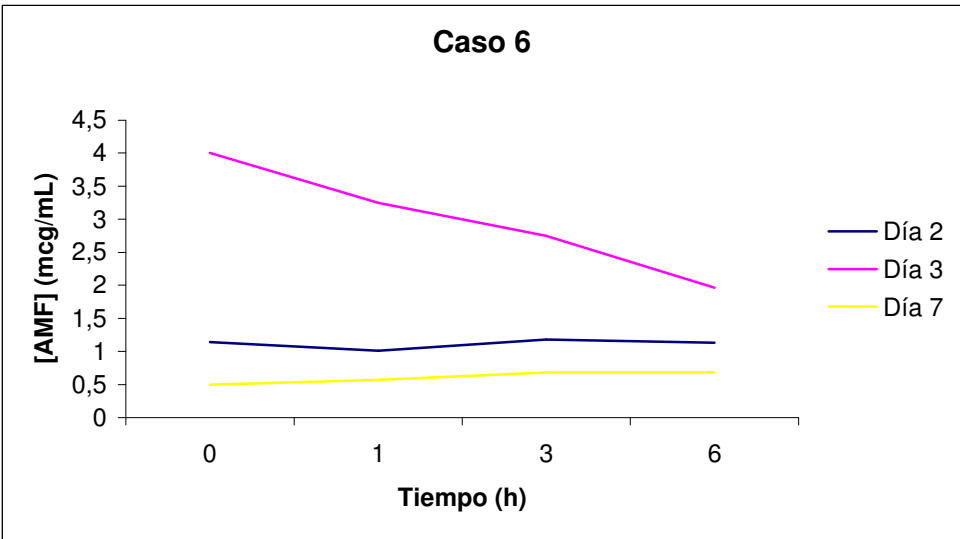
**8.4.5. Caso 5.**

Presentación del paciente: Varón de 59 años.  
Enfermedad de base: VHC.



**8.4.6. Caso 6.**

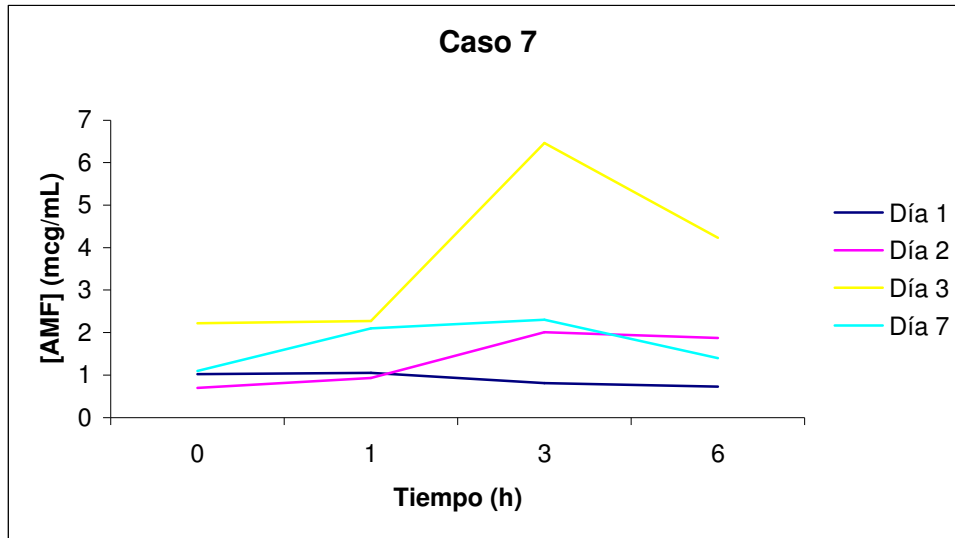
Presentación del paciente: Varón de 52 años.  
Enfermedad de base: Etílico.



### 8.4.7. Caso 7.

Presentación del paciente: Mujer de 49 años.

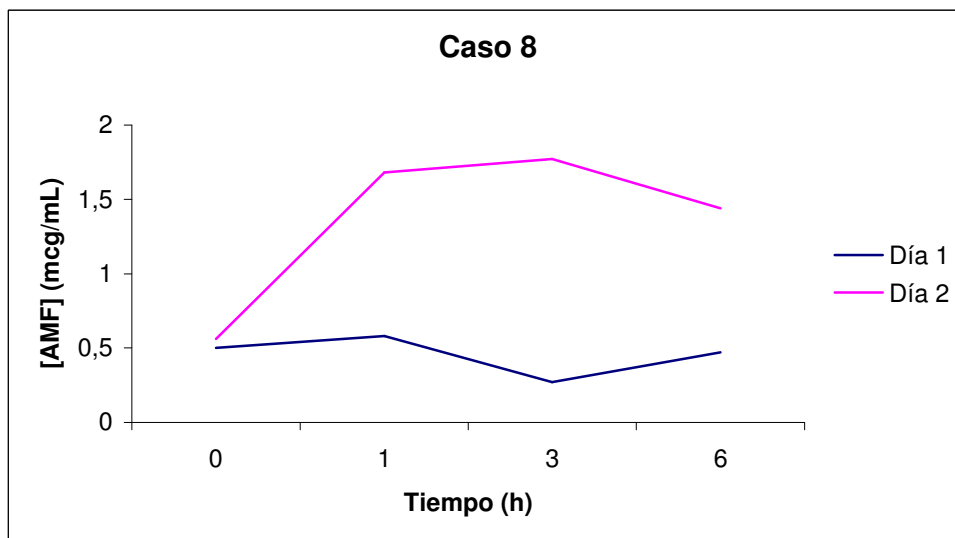
Enfermedad de base: Etílico.



### 8.4.8. Caso 8.

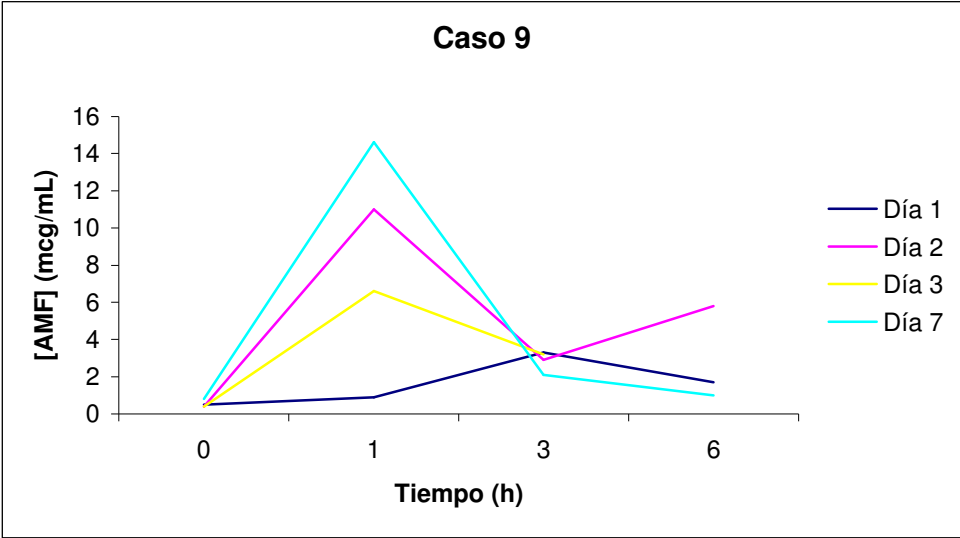
Presentación del paciente: Varón de 55 años.

Enfermedad de base: Etílico + VHC.



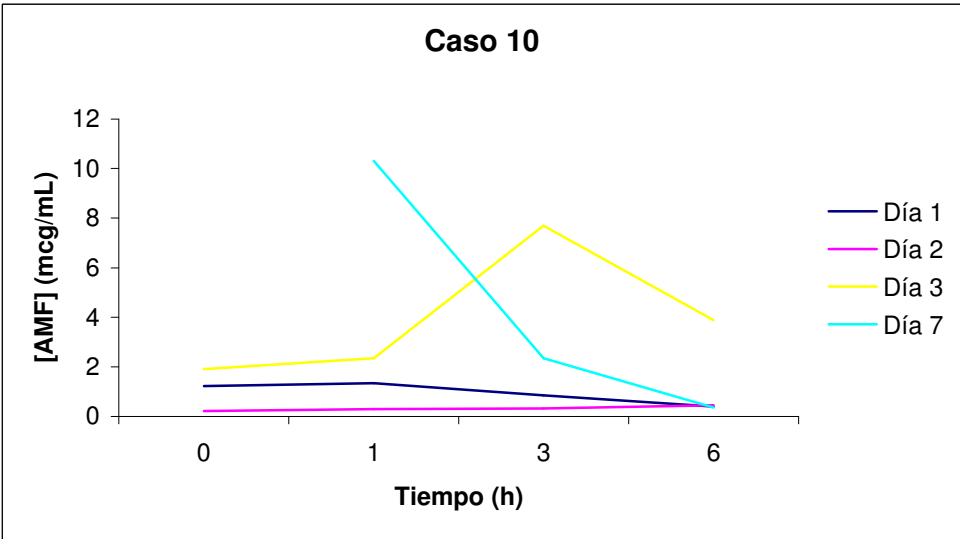
**8.4.9. Caso 9.**

Presentación del paciente: Mujer de 38 años.  
Enfermedad de base: VHC + hepatocarcinoma.



**8.4.10. Caso 10.**

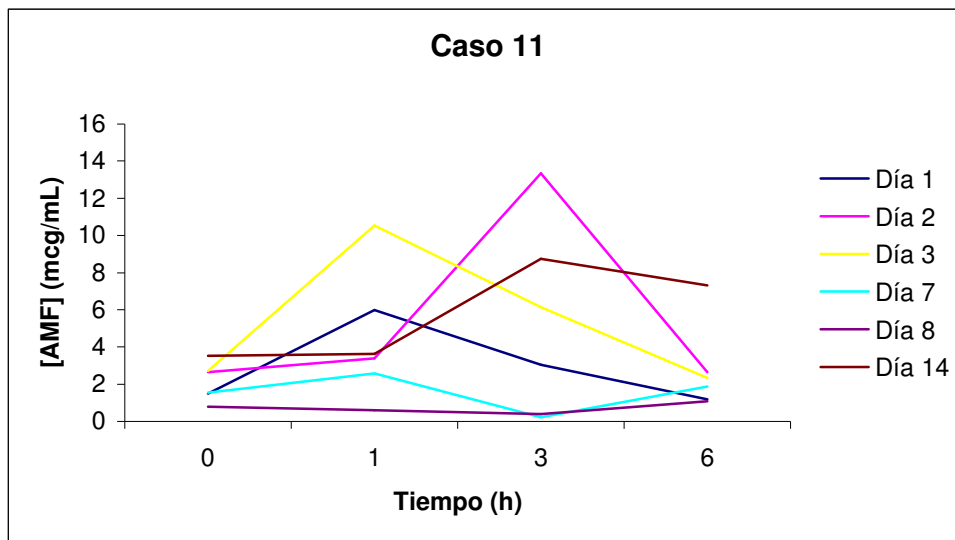
Presentación del paciente: Varón de 53 años.  
Enfermedad de base: Etílico.



### 8.4.11. Caso 11.

Presentación del paciente: Mujer de 54 años.

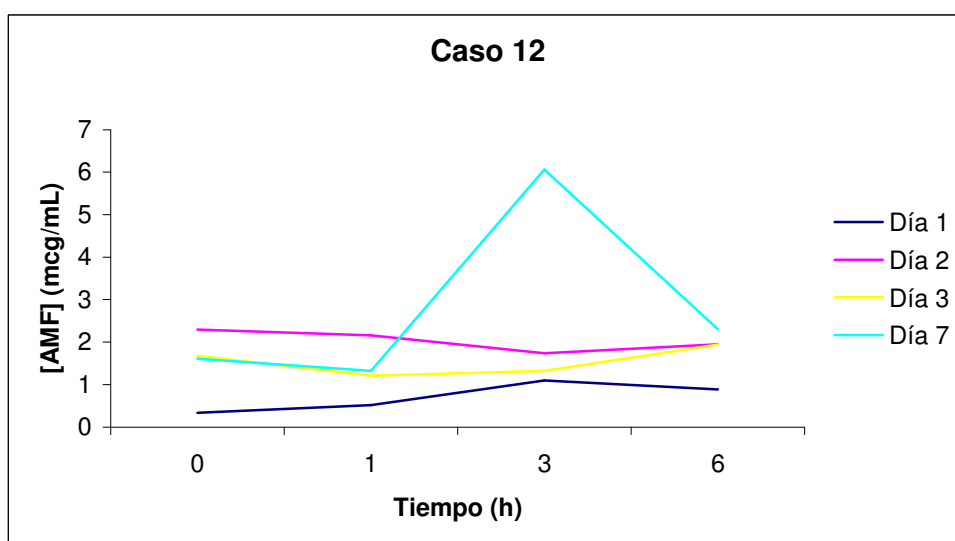
Enfermedad de base: VHC.



### 8.4.12. Caso 12.

Presentación del paciente: Mujer de 59 años.

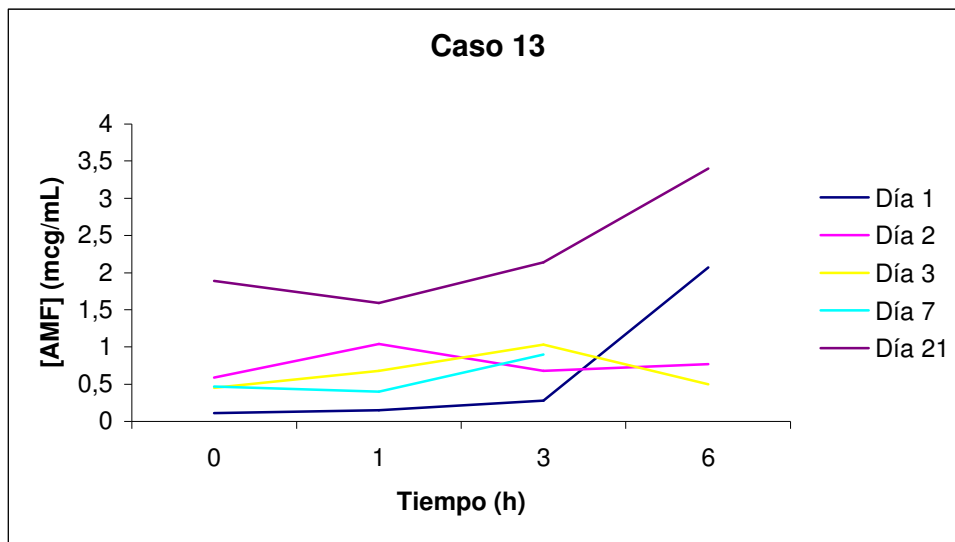
Enfermedad de base: VHC + Etílico.



### 8.4.13. Caso 13.

Presentación del paciente: Varón de 55 años.

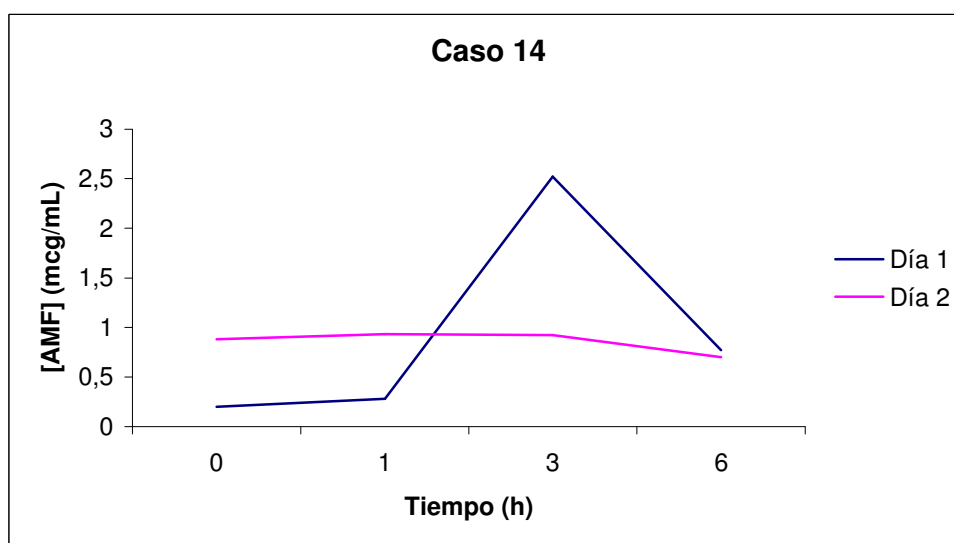
Enfermedad de base: Etílico.



### 8.4.14. Caso 14.

Presentación del paciente: Varón de 48 años.

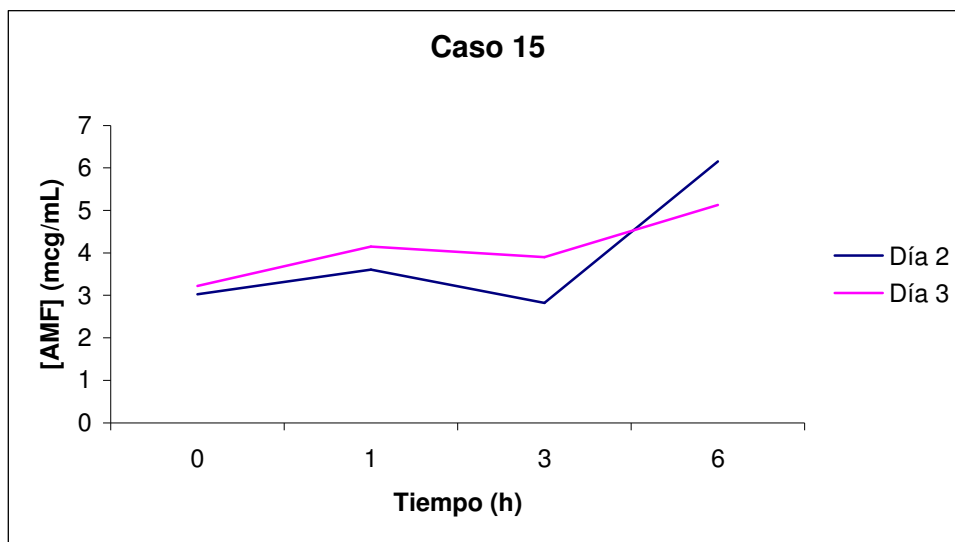
Enfermedad de base: Etílico.



#### 8.4.15. Caso 15.

Presentación del paciente: Varón de 65 años.

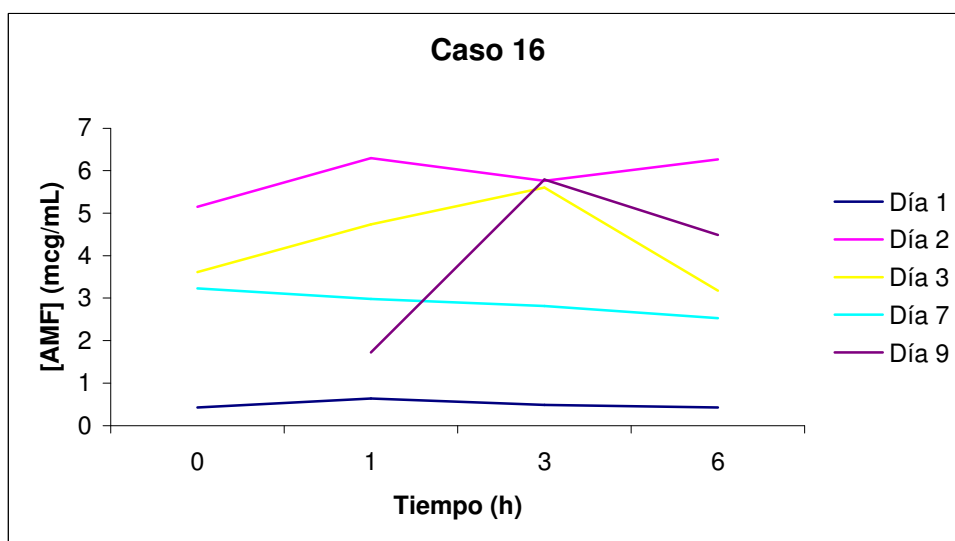
Enfermedad de base: Etílico.



#### 8.4.16. Caso 16.

Presentación del paciente: Mujer de 58 años.

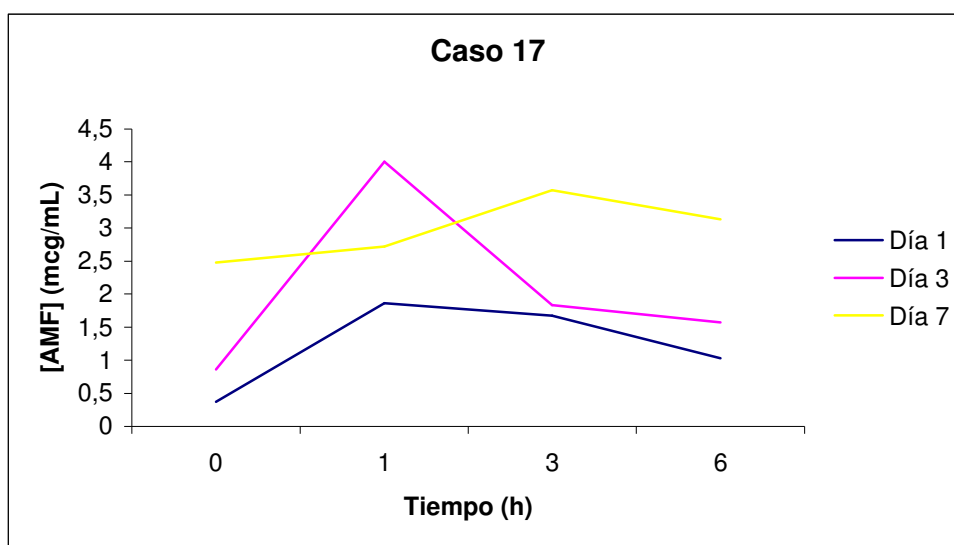
Enfermedad de base: VHC.



#### 8.4.17. Caso 17.

Presentación del paciente: Varón de 46 años.

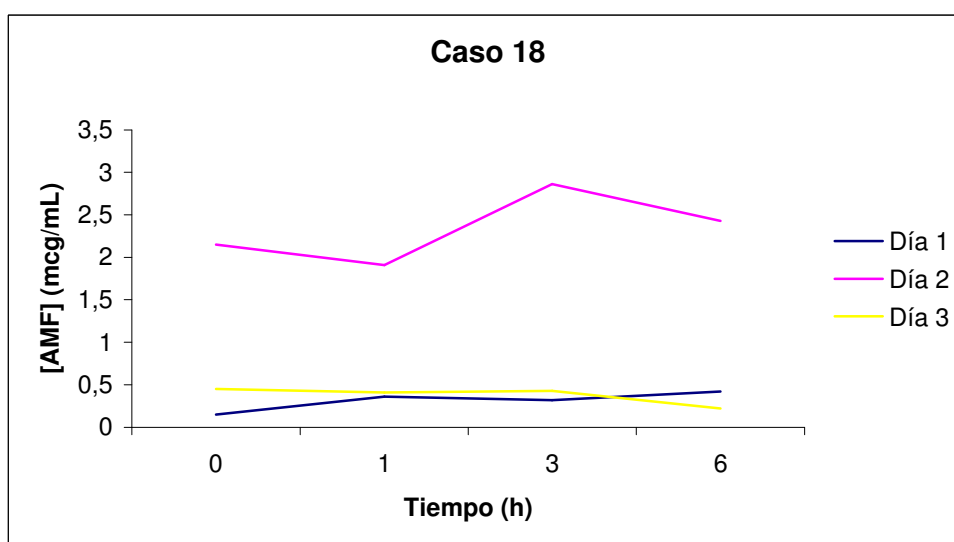
Enfermedad de base: Etílico.



#### 8.4.18. Caso 18.

Presentación del paciente: Varón de 57 años.

Enfermedad de base: Etílico.

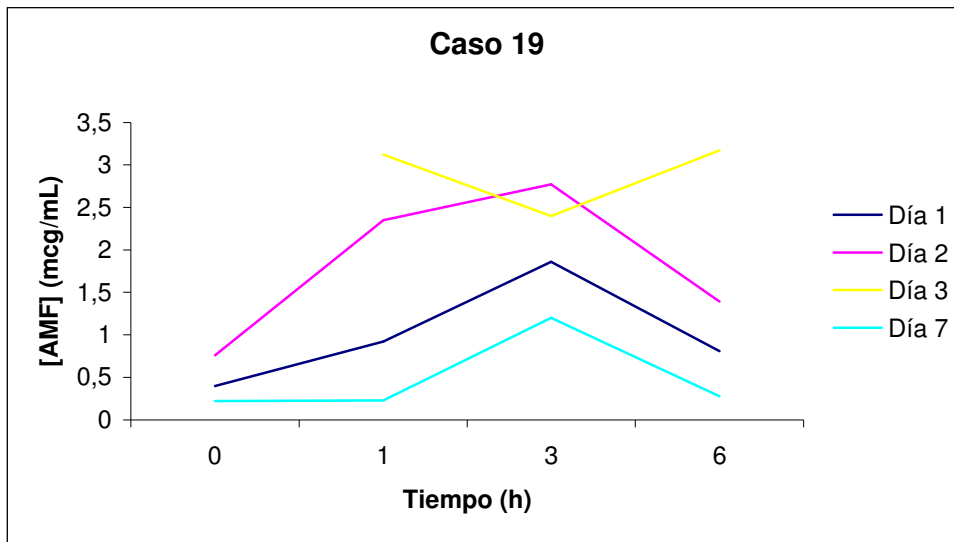




#### 8.4.19. Caso 19.

Presentación del paciente: Varón de 41 años.

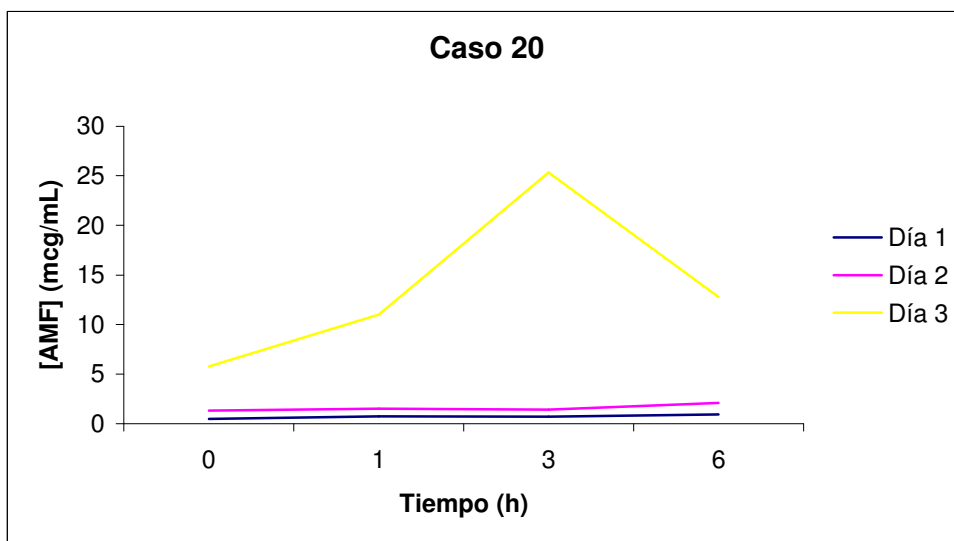
Enfermedad de base: Etílico + VHC.



#### 8.4.20. Caso 20.

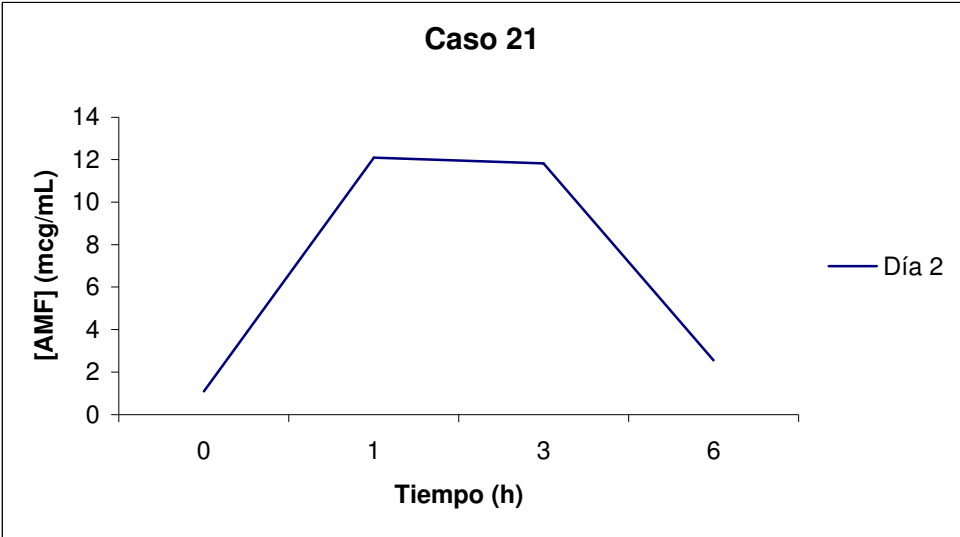
Presentación del paciente: Varón de 54 años.

Enfermedad de base: Etílico.



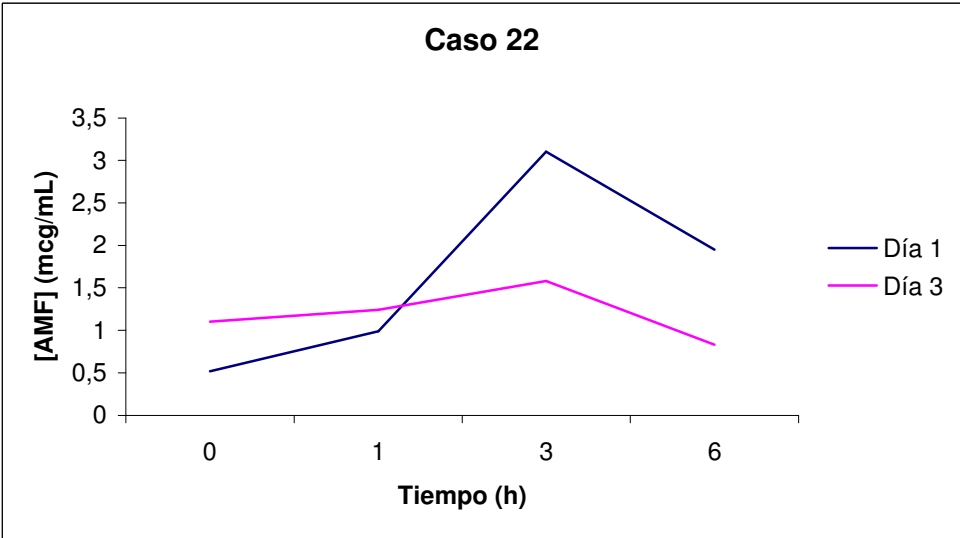
**8.4.21. Caso 21.**

Presentación del paciente: Varón de 42 años. (Exitus)  
Enfermedad de base: Etílico.



**8.4.22. Caso 22.**

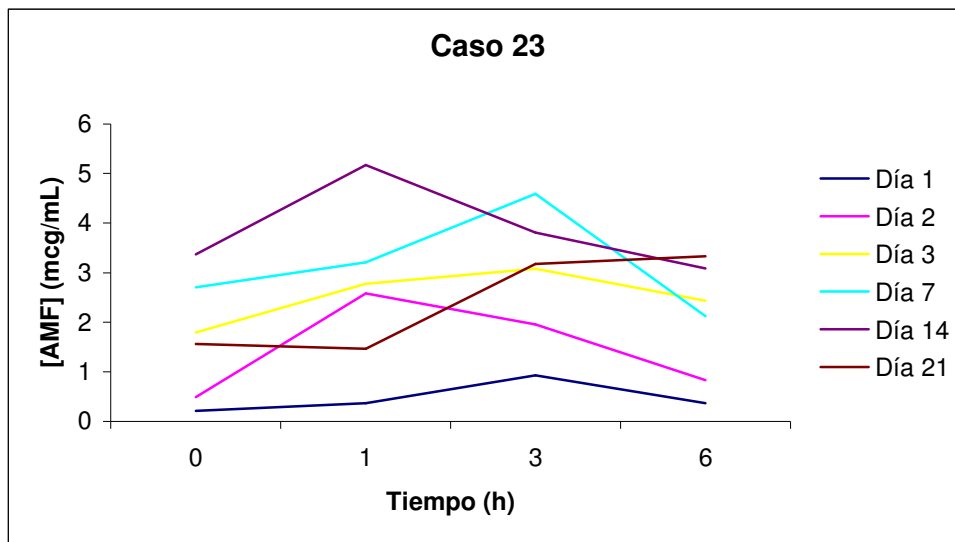
Presentación del paciente: Mujer de 30 años.  
Enfermedad de base: Etílico.



### 8.4.23. Caso 23.

Presentación del paciente: Mujer de 61 años.

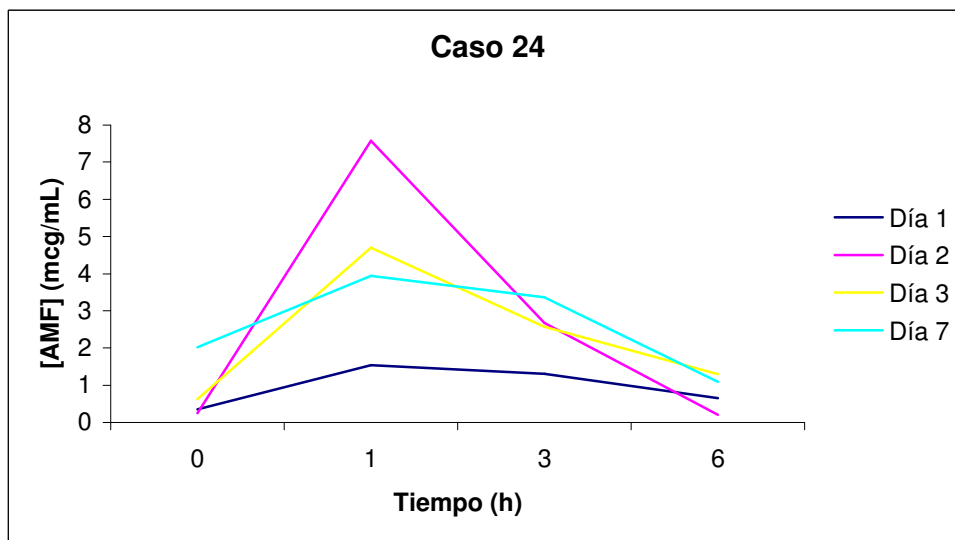
Enfermedad de base: Etílico + Cirrosis biliar primaria.



### 8.4.24. Caso 24.

Presentación del paciente: Varón de 55 años.

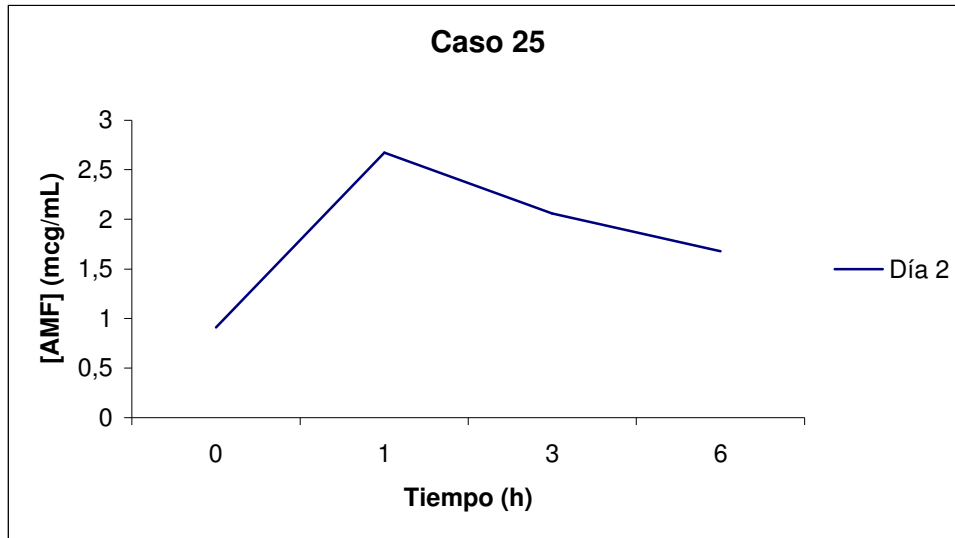
Enfermedad de base: Etílico.



#### 8.4.25. Caso 25.

Presentación del paciente: Varón de 47 años.

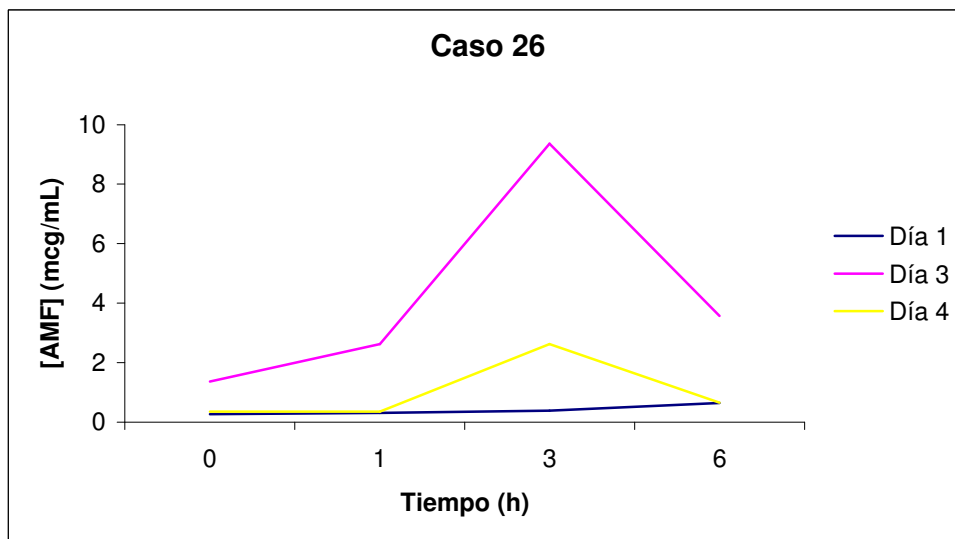
Enfermedad de base: Etílico.



#### 8.4.26. Caso 26.

Presentación del paciente: Varón de 28 años.

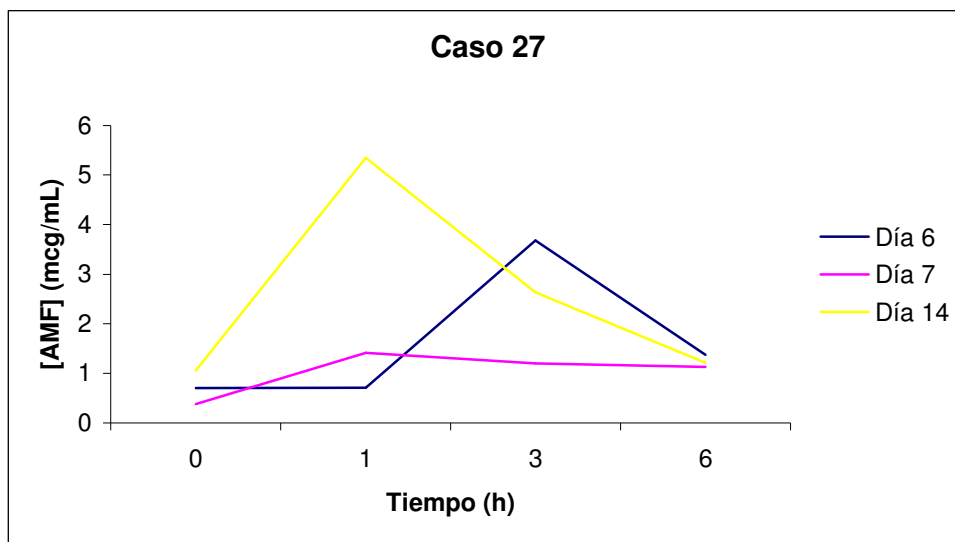
Enfermedad de base: Etílico + Atresia biliar.



#### 8.4.27. Caso 27.

Presentación del paciente: Mujer de 61 años.

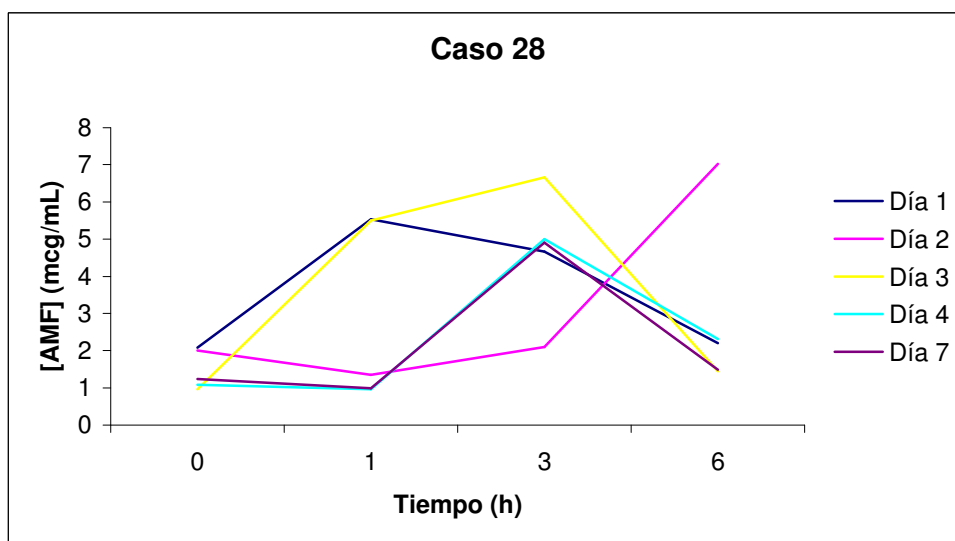
Enfermedad de base: Etílico + VHC.



#### 8.4.28. Caso 28.

Presentación del paciente: Varón de 44 años.

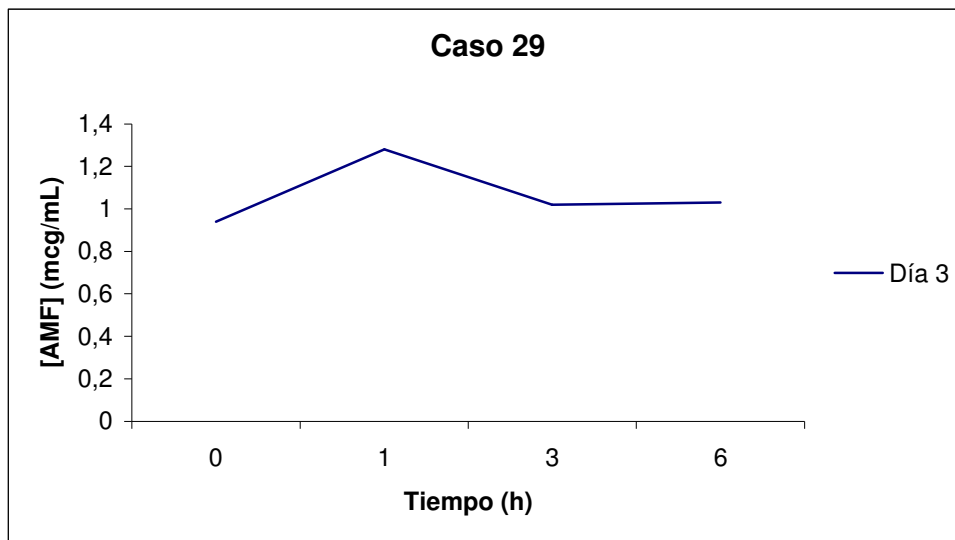
Enfermedad de base: Etílico + VHC.



#### 8.4.29. Caso 29.

Presentación del paciente: Varón de 55 años.

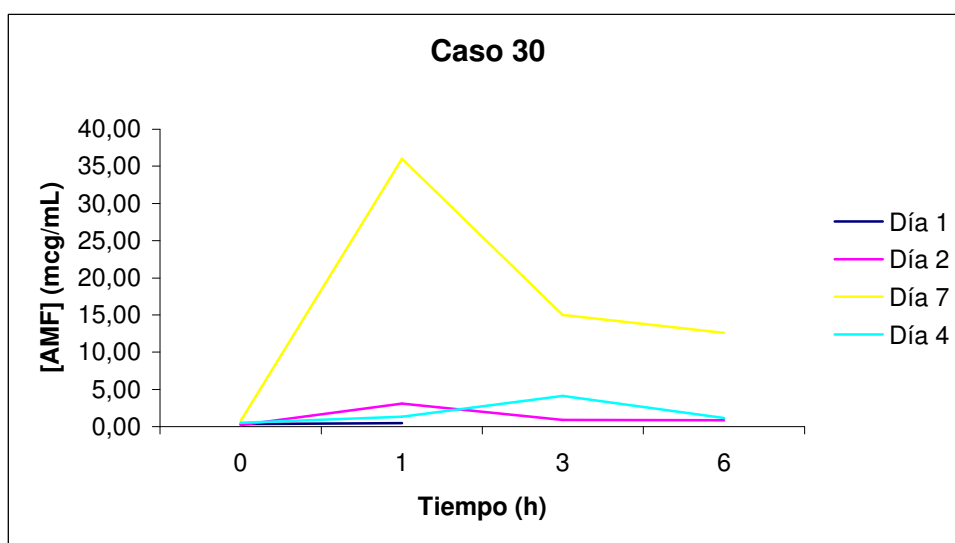
Enfermedad de base: Etílico.



#### 8.4.30. Caso 30.

Presentación del paciente: Varón de 48 años.

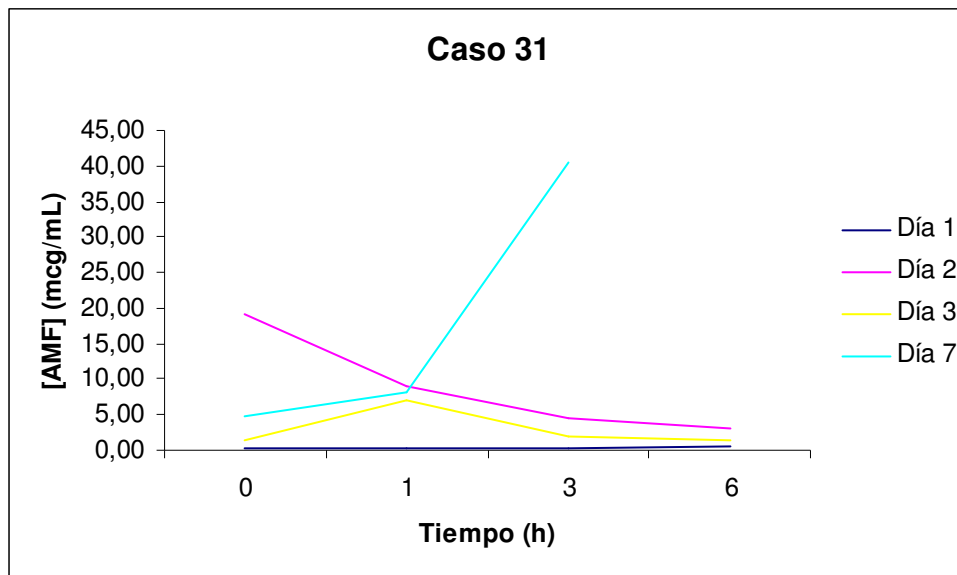
Enfermedad de base: Etílico.



### 8.4.31. Caso 31.

Presentación del paciente: Varón de 43 años.

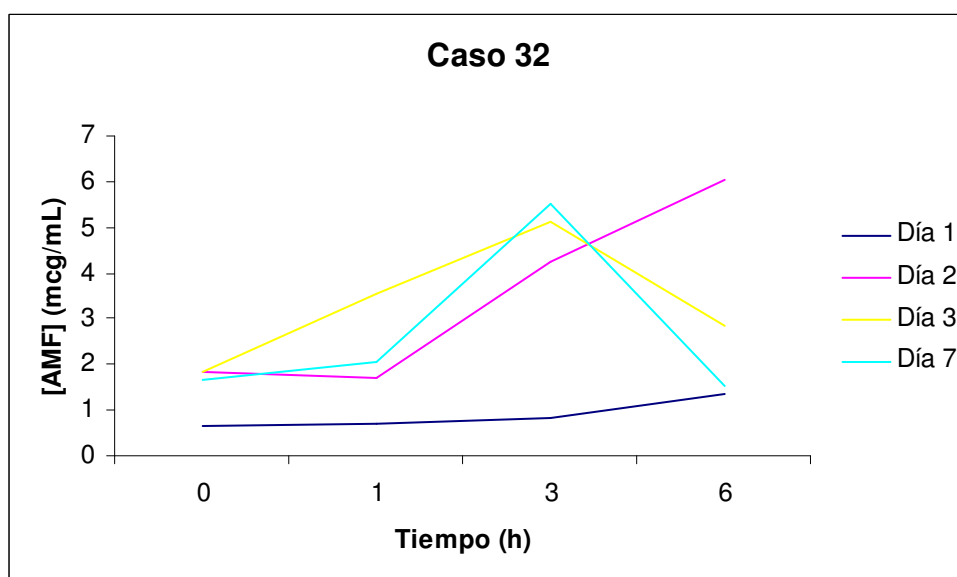
Enfermedad de base: VHB.



### 8.4.32. Caso 32.

Presentación del paciente: Varón de 65 años.

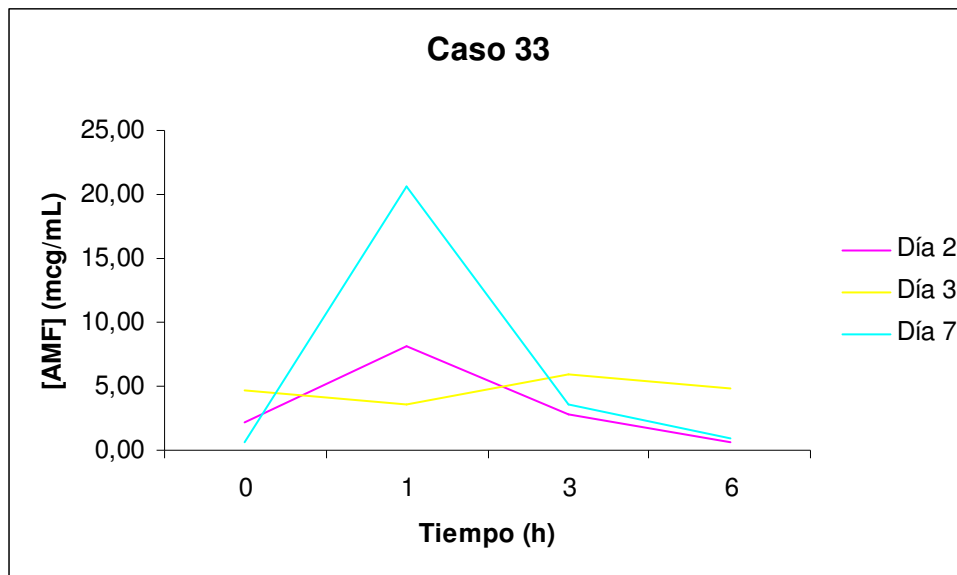
Enfermedad de base: Etílico.



### 8.4.33. Caso 33.

Presentación del paciente: Varón de 52 años.

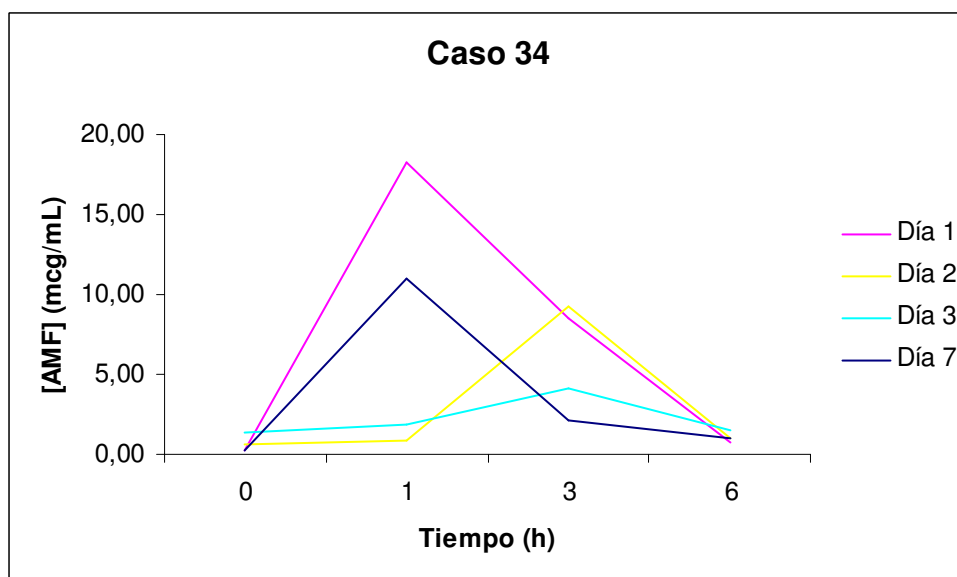
Enfermedad de base: Etílico.



### 8.4.34. Caso 34.

Presentación del paciente: Varón de 37 años.

Enfermedad de base: Etílico + VHB.

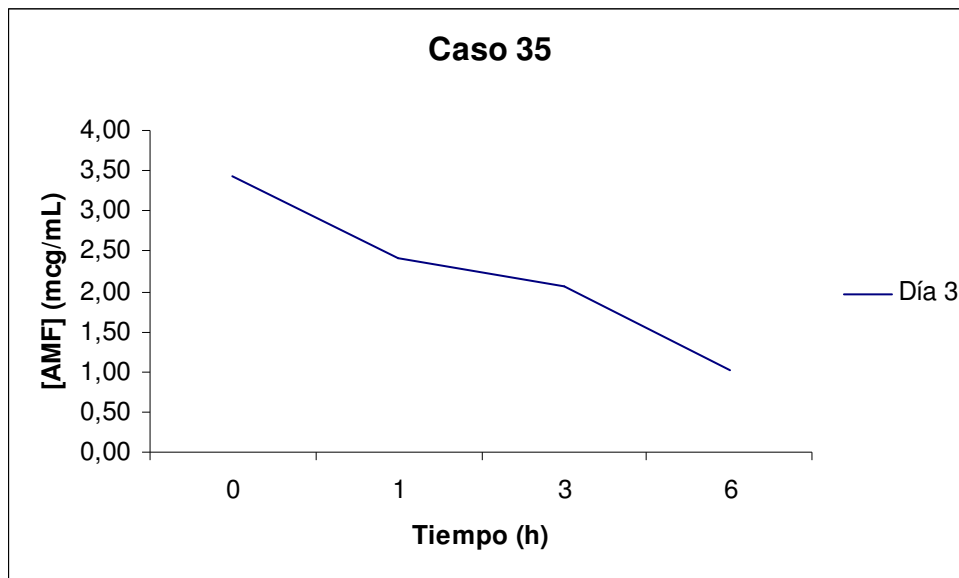




#### 8.4.35. Caso 35.

Presentación del paciente: Mujer de 48 años.

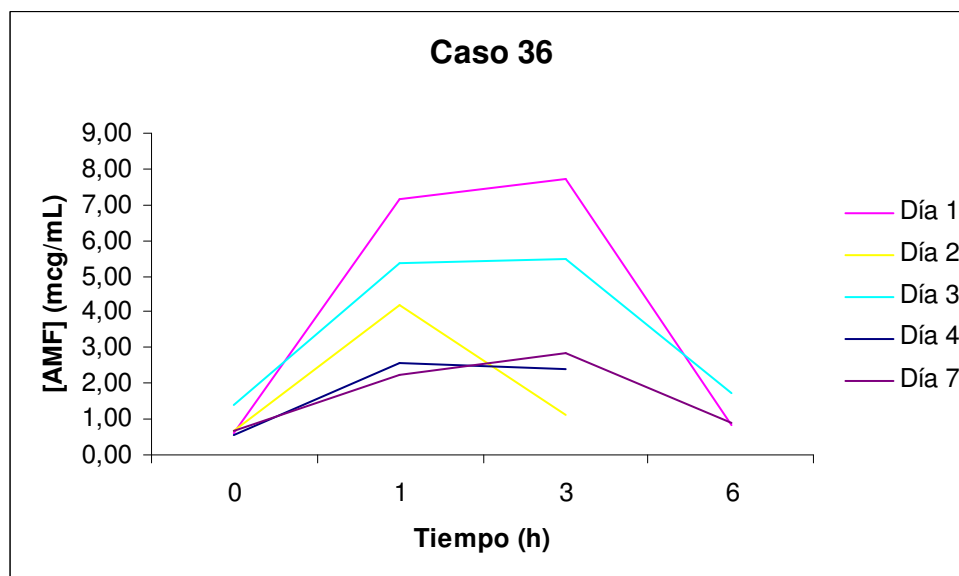
Enfermedad de base: VHC.



#### 8.4.36. Caso 36.

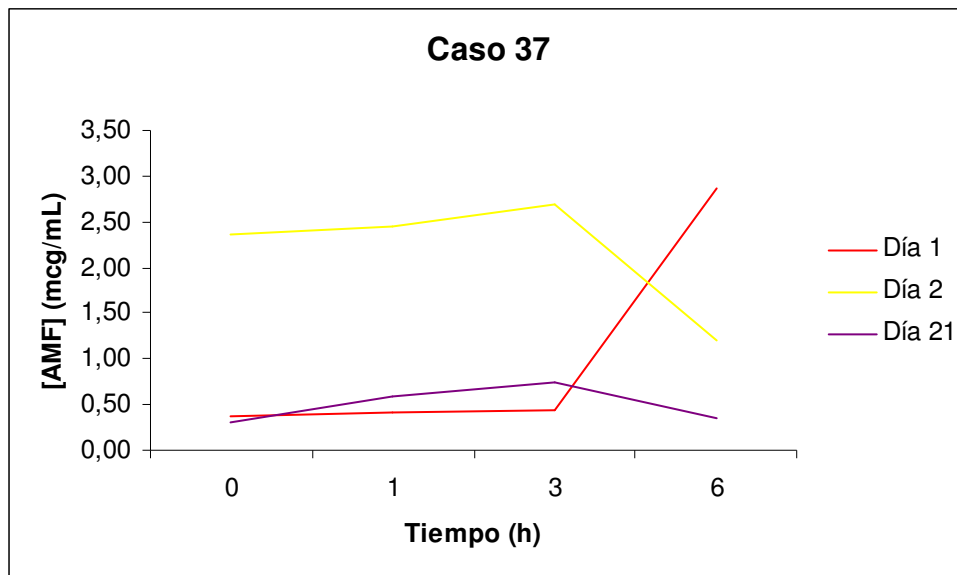
Presentación del paciente: Varón de 59 años.

Enfermedad de base: Etílico + VHC.



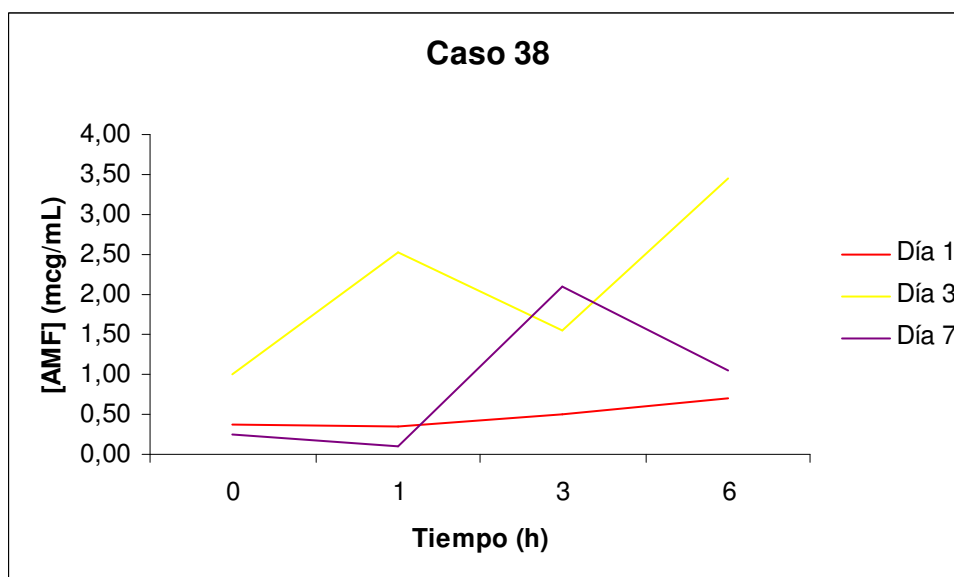
#### 8.4.37. Caso 37.

Presentación del paciente: Varón de 64 años. (**Exitus**)  
Enfermedad de base: VHC.



#### 8.4.38. Caso 38.

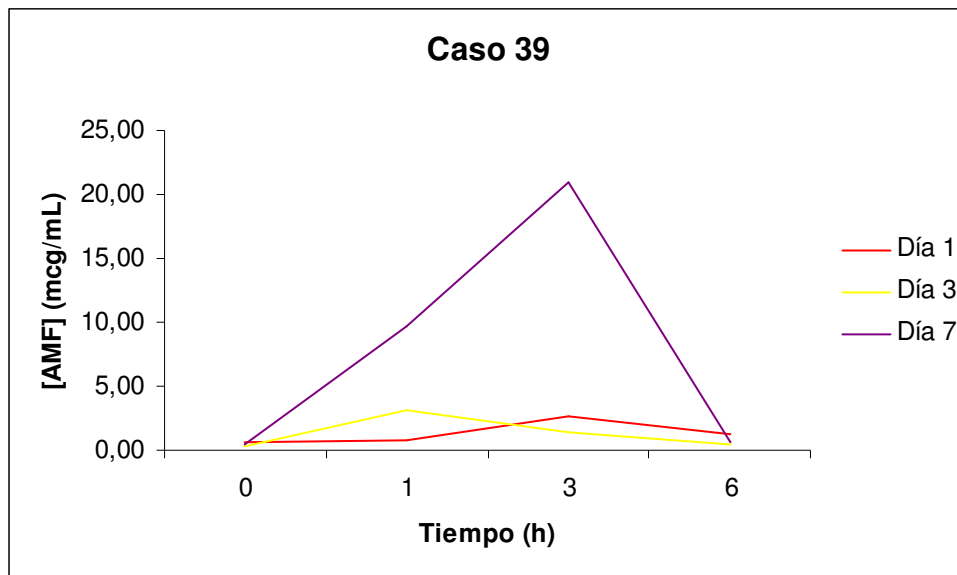
Presentación del paciente: Mujer de 49 años.  
Enfermedad de base: Etílico.



#### 8.4.39. Caso 39.

Presentación del paciente: Mujer de 64 años.

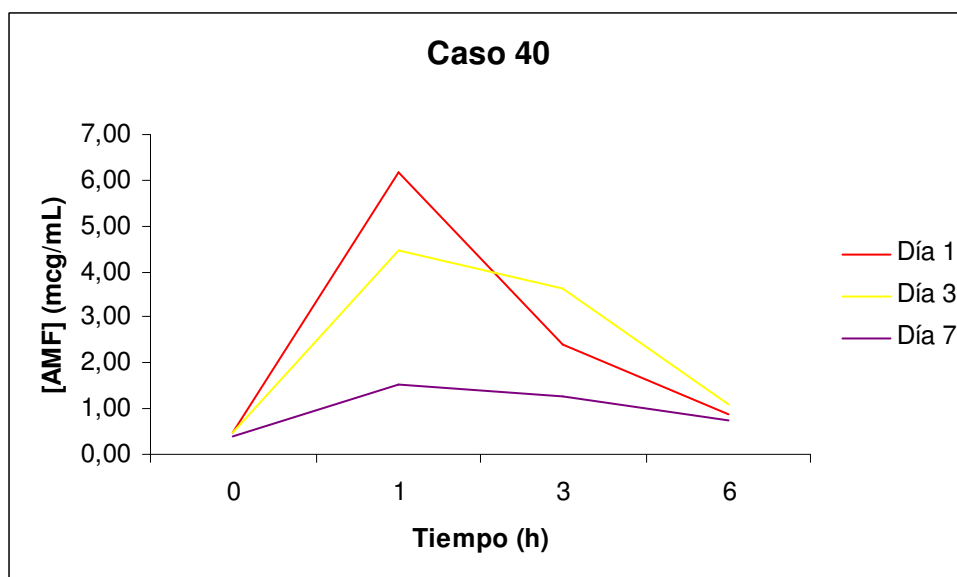
Enfermedad de base: VHC.



#### 8.4.40. Caso 40.

Presentación del paciente: Varón de 66 años.

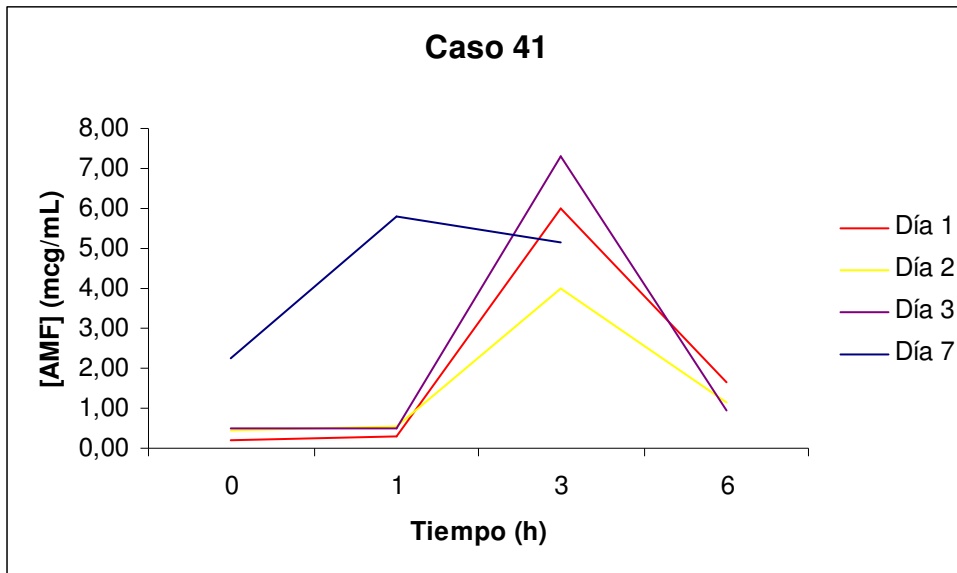
Enfermedad de base: Etílico.



**8.4.41. Caso 41.**

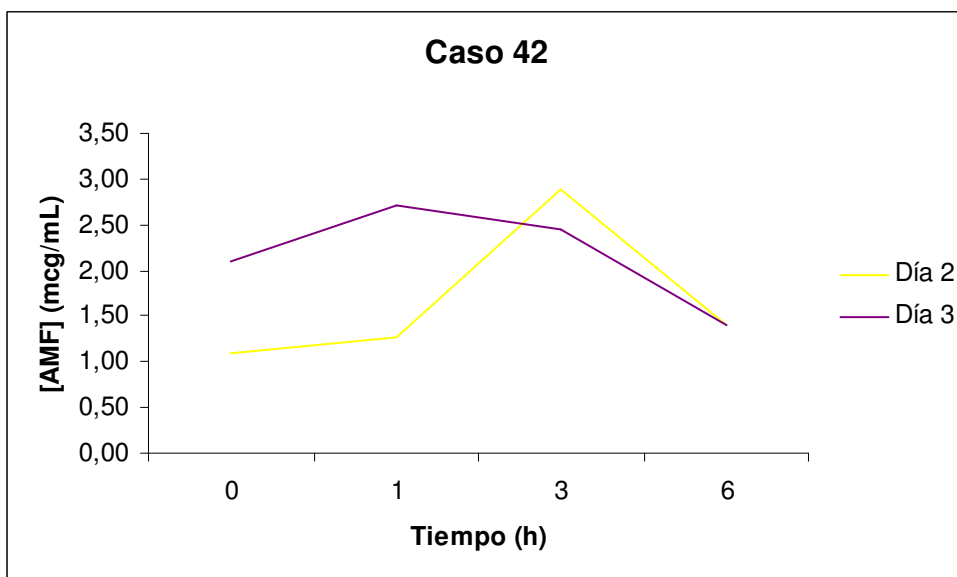
Presentación del paciente: Varón de 50 años.

Enfermedad de base: Etílico + VHC.

**8.4.42. Caso 42.**

Presentación del paciente: Varón de 43 años.

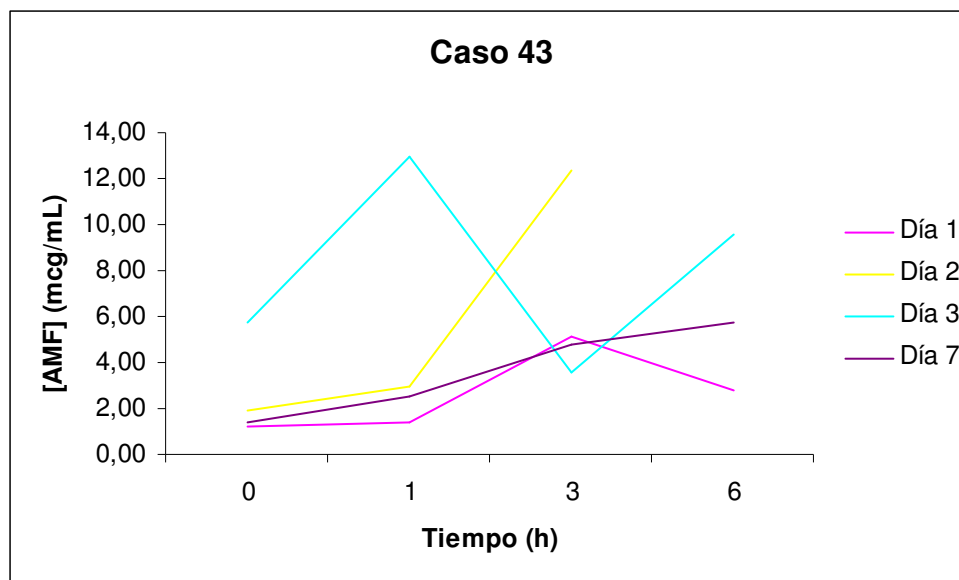
Enfermedad de base: VHC + hepatocarcinoma.



#### 8.4.43. Caso 43.

Presentación del paciente: Varón de 50 años.

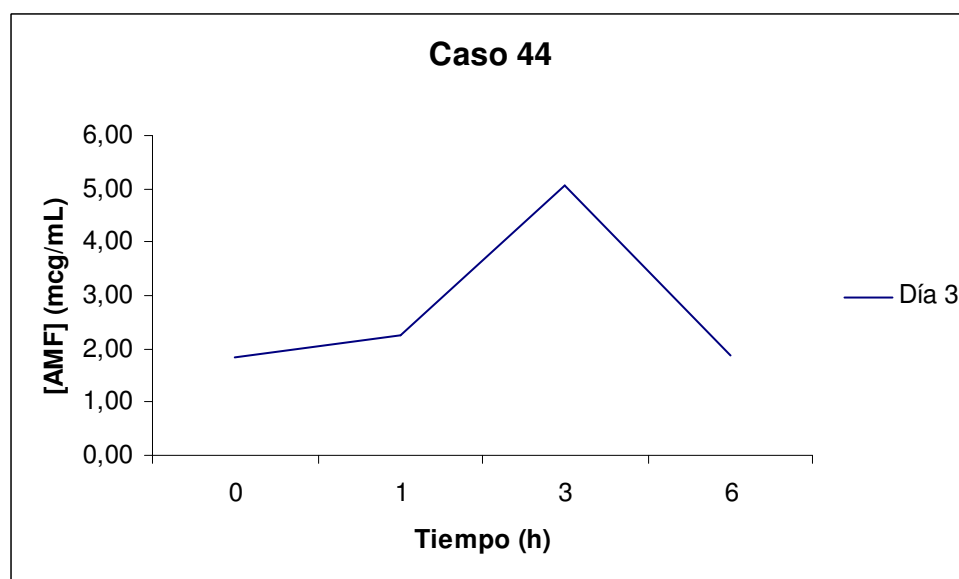
Enfermedad de base: Etílico + VHC.



#### 8.4.44. Caso 44.

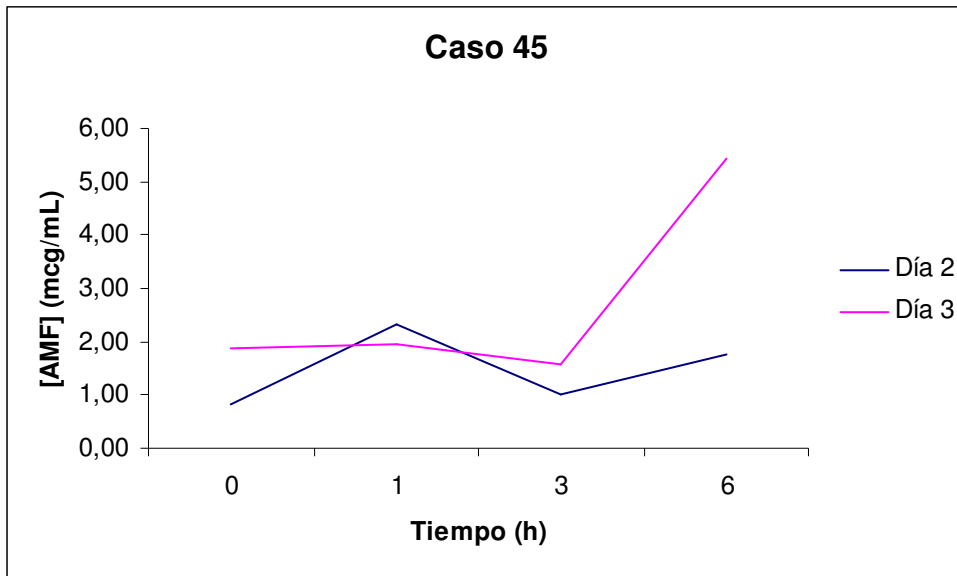
Presentación del paciente: Varón de 53 años.

Enfermedad de base: Etílico.



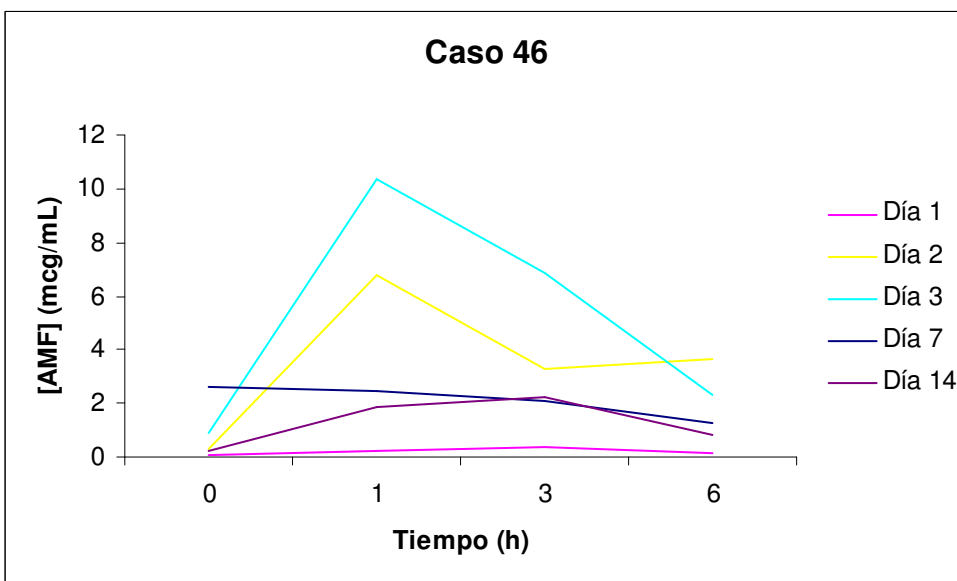
**8.4.45. Caso 45.**

Presentación del paciente: Mujer de 40 años.  
Enfermedad de base: Cirrosis biliar primaria.



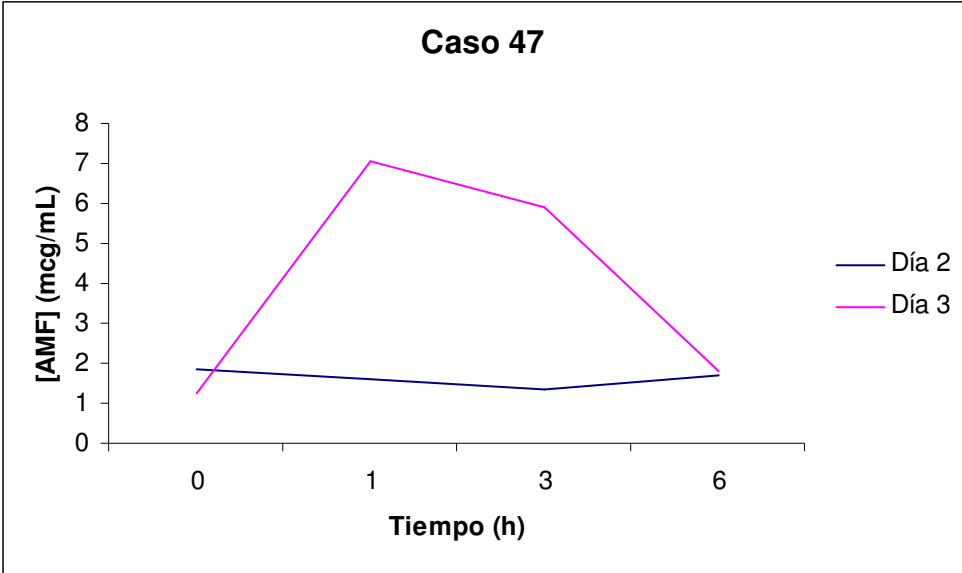
**8.4.46. Caso 46.**

Presentación del paciente: Varón de 50 años.  
Enfermedad de base: Etílico.



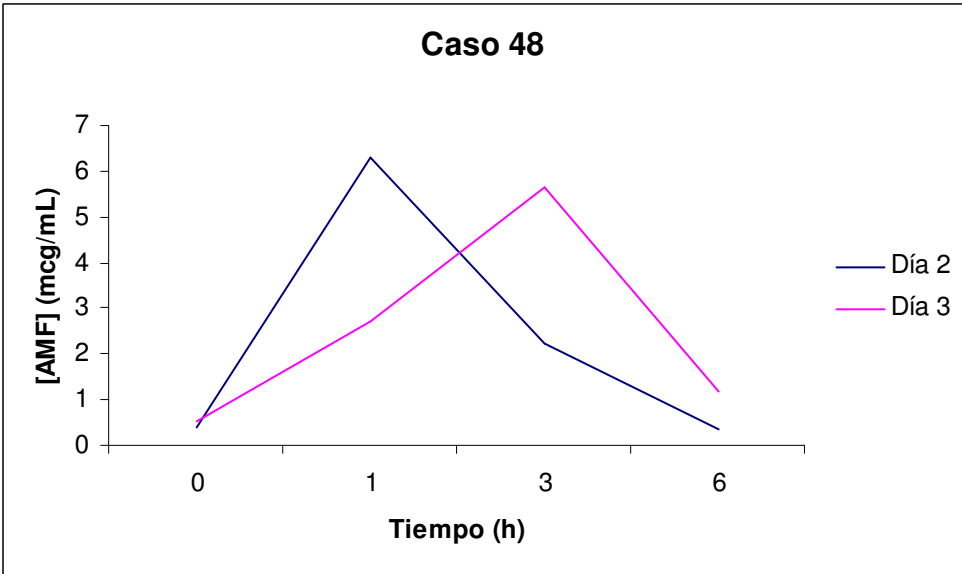
**8.4.47. Caso 47.**

Presentación del paciente: Varon de 46 años.  
Enfermedad de base: Etílico.



**8.4.48. Caso 48.**

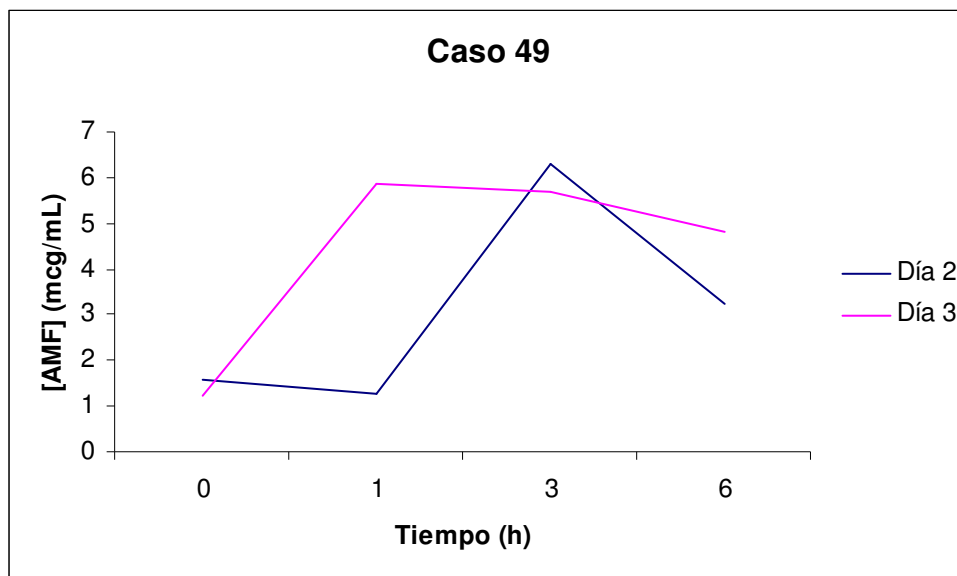
Presentación del paciente: Varon de 60 años.  
Enfermedad de base: Etílico + hepatocarcinoma.



**8.4.49. Caso 49.**

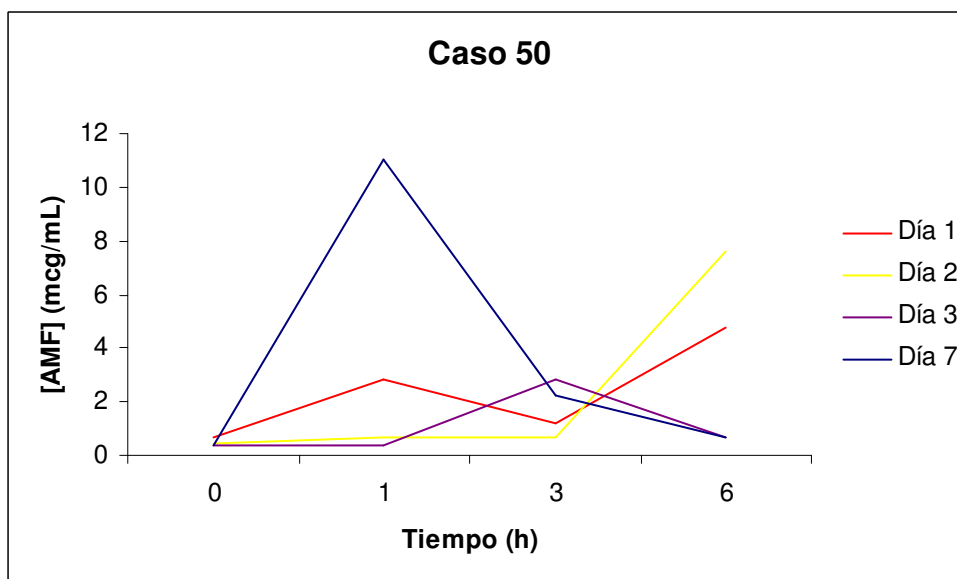
Presentación del paciente: Mujer de 53 años.

Enfermedad de base: Etílico.

**8.4.50. Caso 50.**

Presentación del paciente: Varón de 66 años.

Enfermedad de base: Hepatocarcinoma.

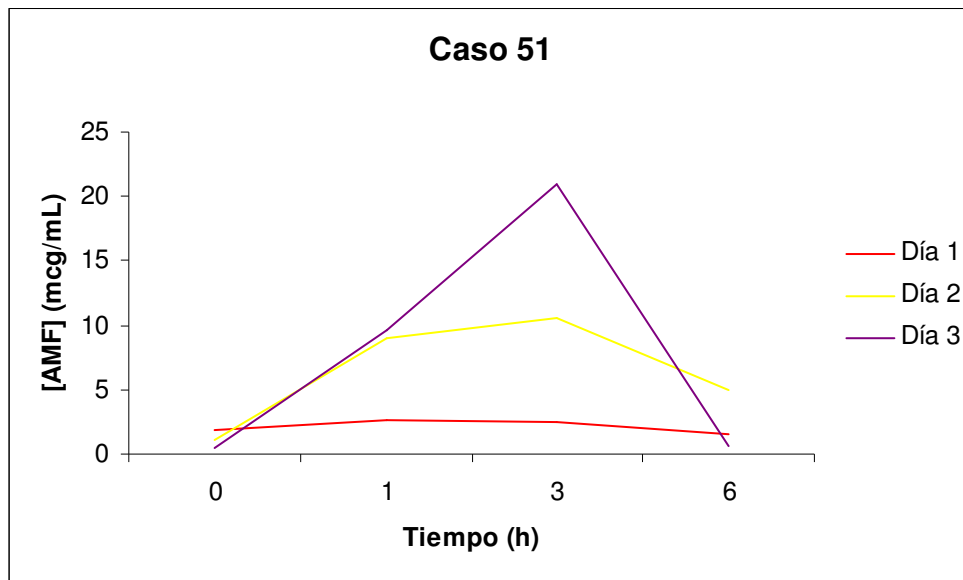




#### 8.4.51. Caso 51.

Presentación del paciente: Varón de 44 años.

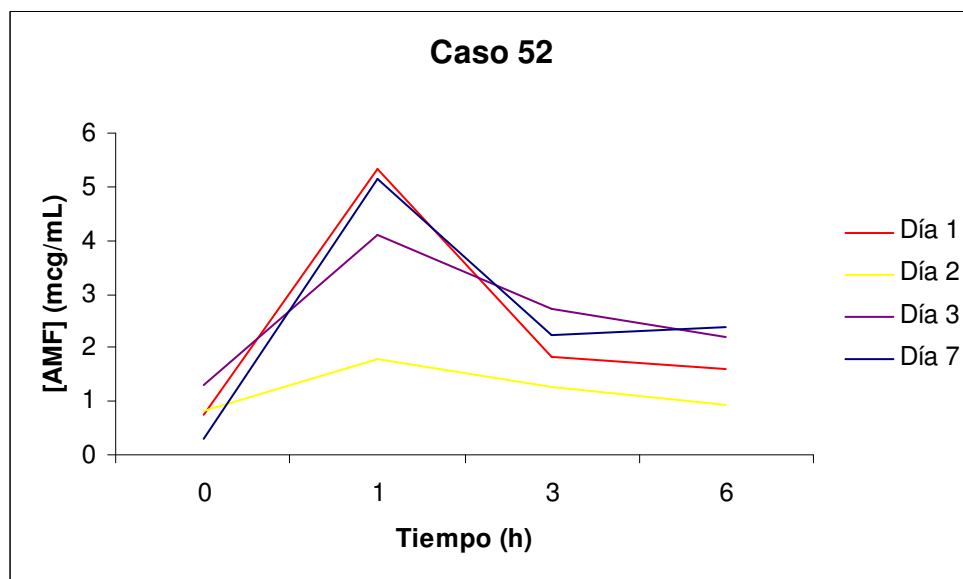
Enfermedad de base: Etílico.



#### 8.4.52. Caso 52.

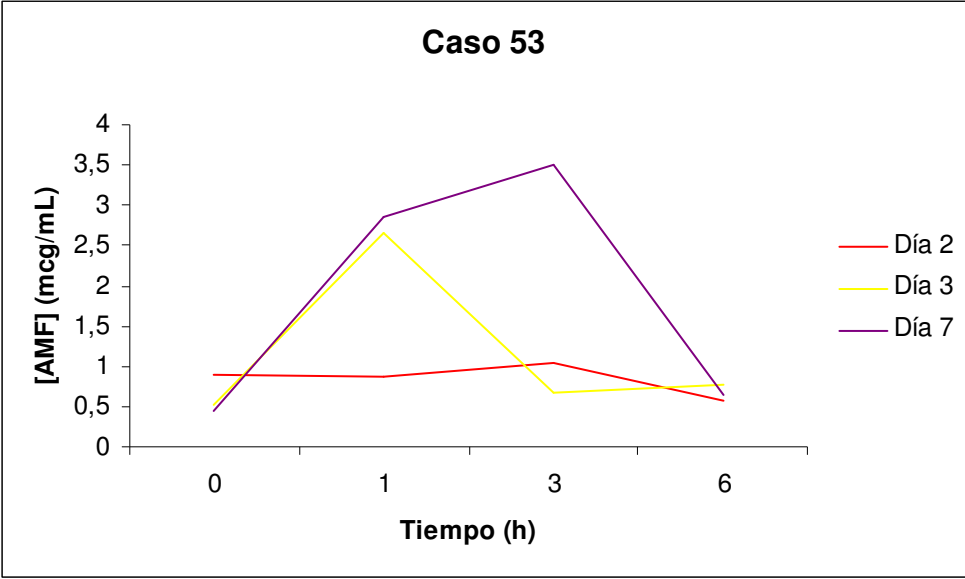
Presentación del paciente: Varón de 60 años.

Enfermedad de base: Etílico.



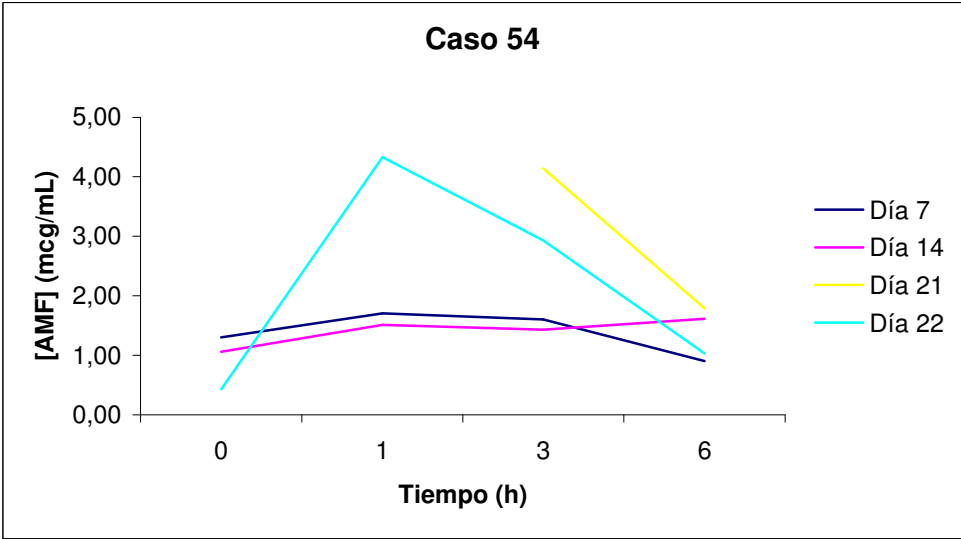
**8.4.53. Caso 53.**

Presentación del paciente: Varón de 52 años.  
Enfermedad de base: Etílico + VHC.



**8.4.54. Caso 54.**

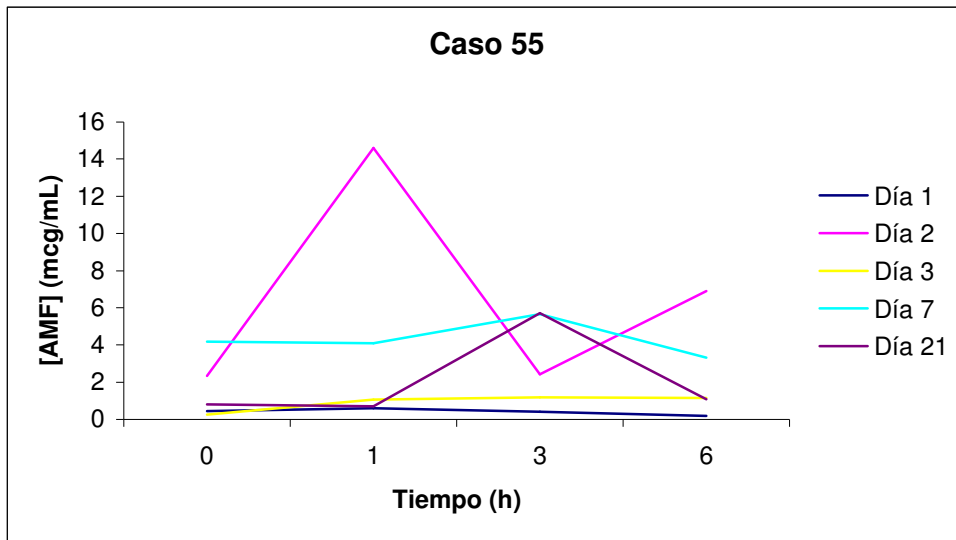
Presentación del paciente: Varón de 53 años.  
Enfermedad de base: Etílico + VHB.



**8.4.55. Caso 55.**

Presentación del paciente: Mujer de 48 años.

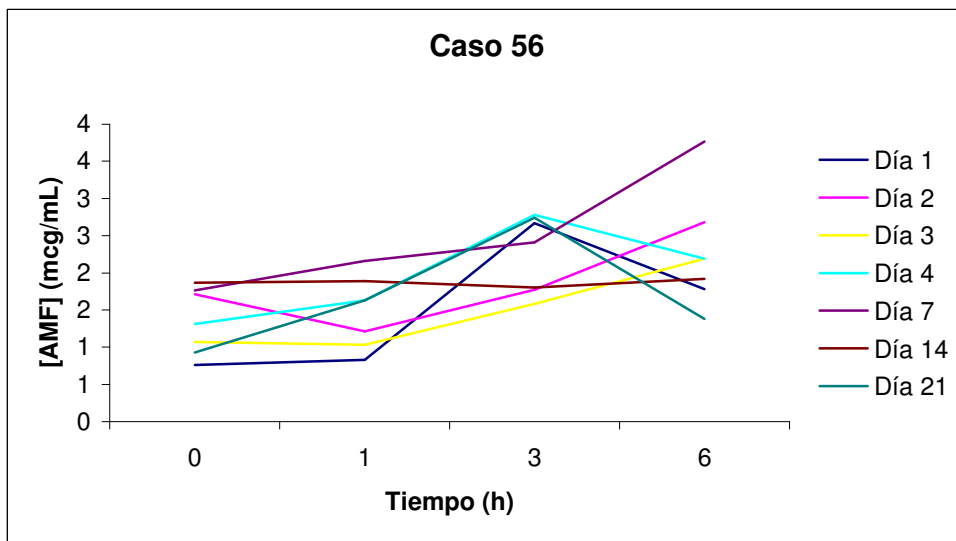
Enfermedad de base: Autoinmune.



**8.4.56. Caso 56.**

Presentación del paciente: Mujer de 52 años.

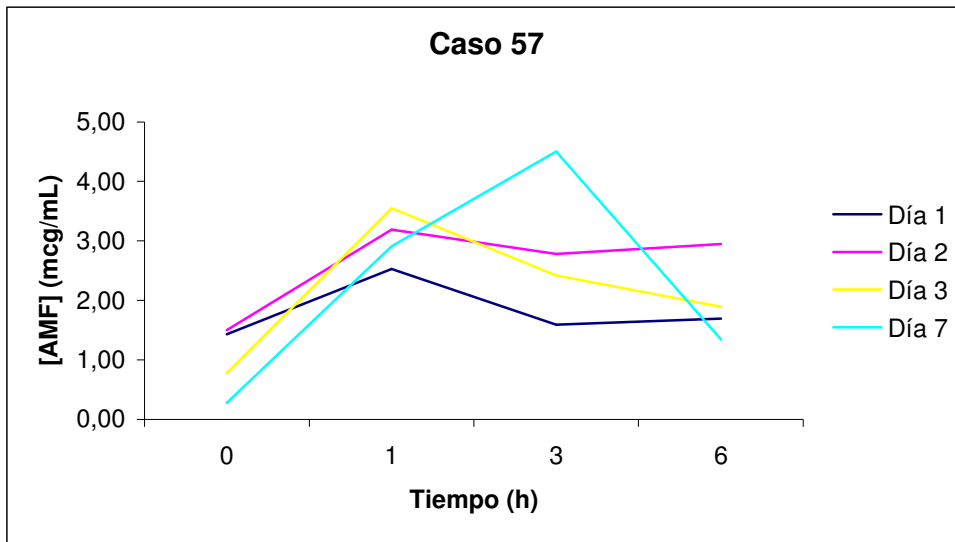
Enfermedad de base: Etílico + VHC.



**8.4.57. Caso 57.**

Presentación del paciente: Mujer de 58 años.

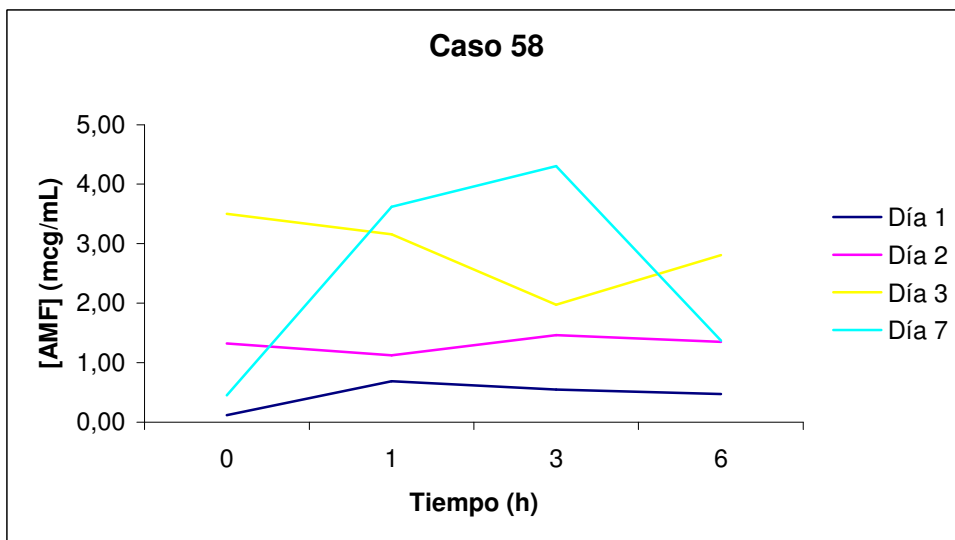
Enfermedad de base: Etílico.



**8.4.58. Caso 58.**

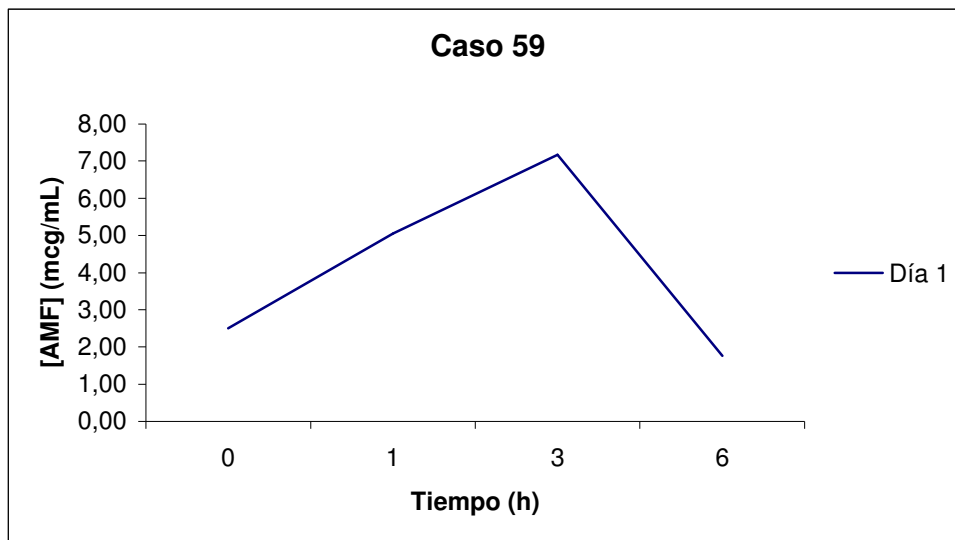
Presentación del paciente: Varón de 49 años.

Enfermedad de base: Etílico.

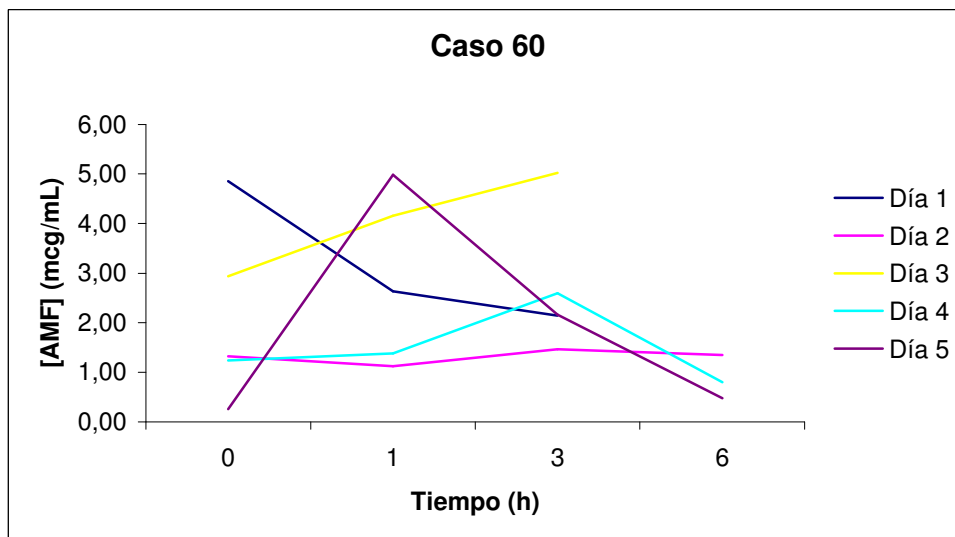


**8.4.59. Caso 59.**

Presentación del paciente: Varón de 58 años. (**Suspensión MMF**)  
Enfermedad de base: Etílico.

**8.4.60. Caso 60.**

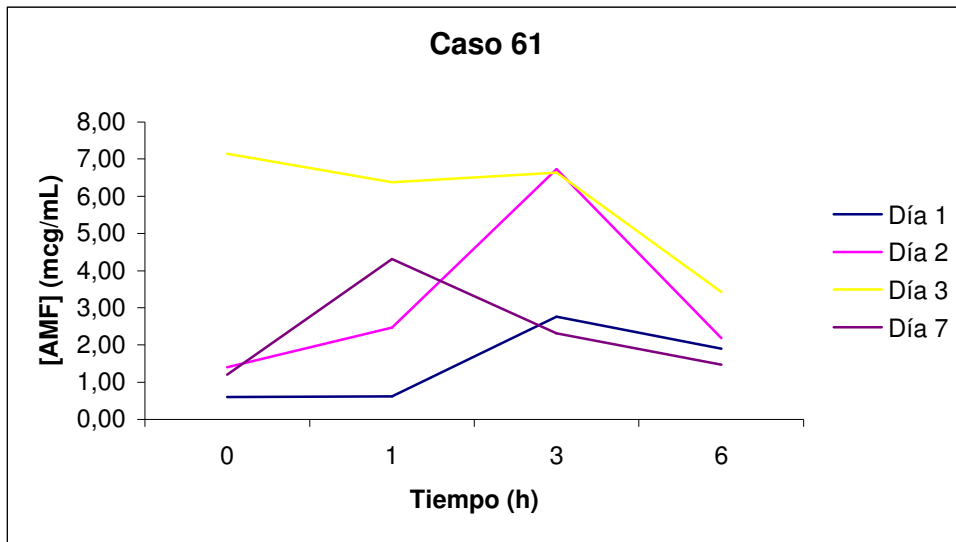
Presentación del paciente: Varón de 54 años.  
Enfermedad de base: Etílico.



**8.4.61. Caso 61.**

Presentación del paciente: Varón de 46 años.

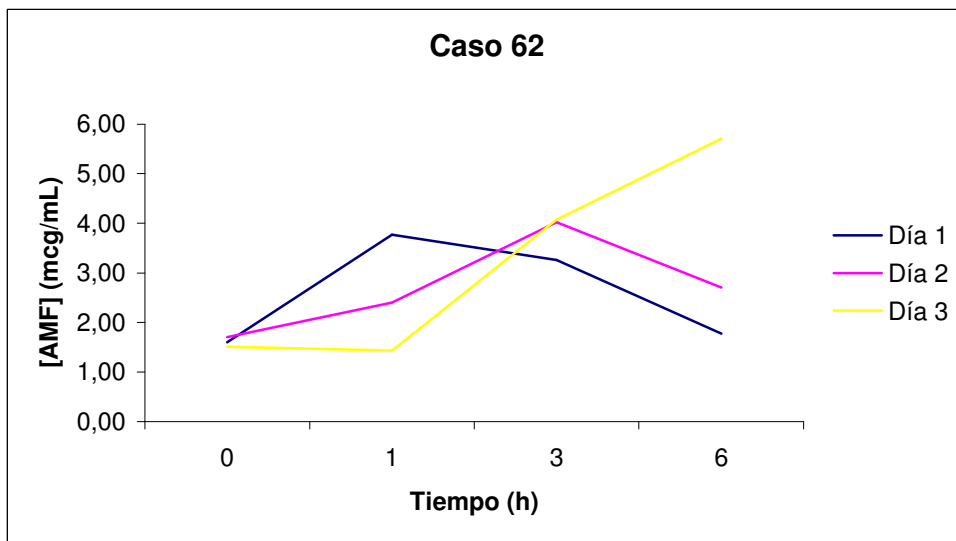
Enfermedad de base: Etílico + VHC.



**8.4.62. Caso 62.**

Presentación del paciente: Varón de 61 años.

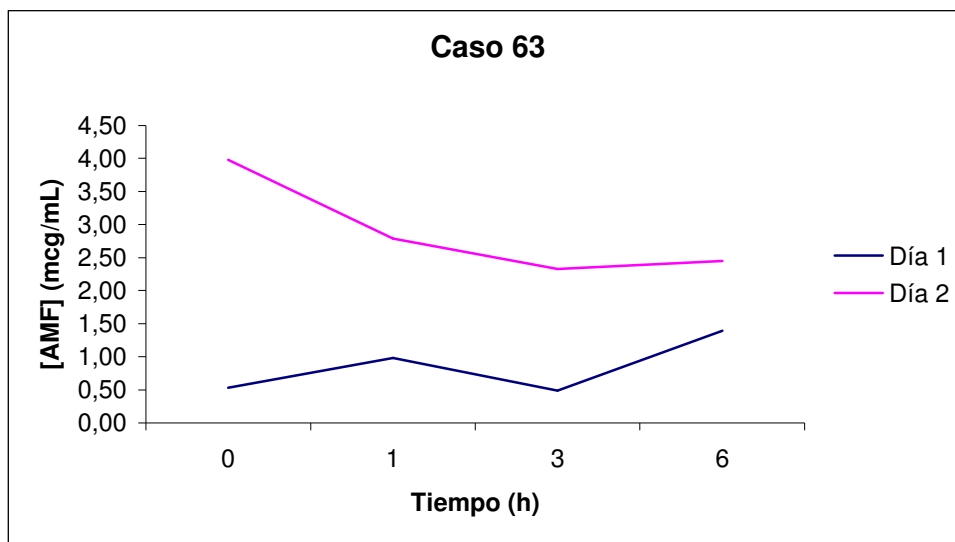
Enfermedad de base: Etílico + VHC.



### 8.4.63. Caso 63.

Presentación del paciente: Varón de 43 años.

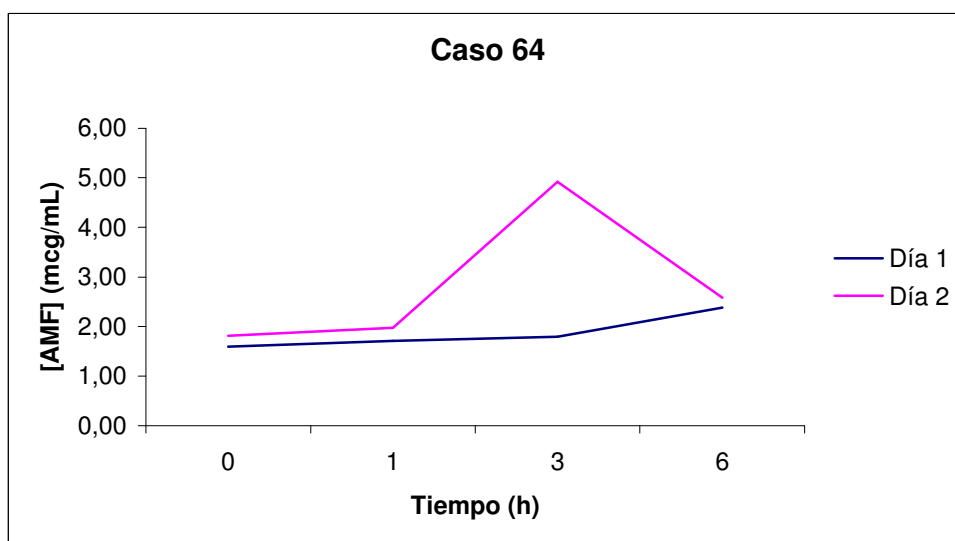
Enfermedad de base: Etílico.



### 8.4.64. Caso 64.

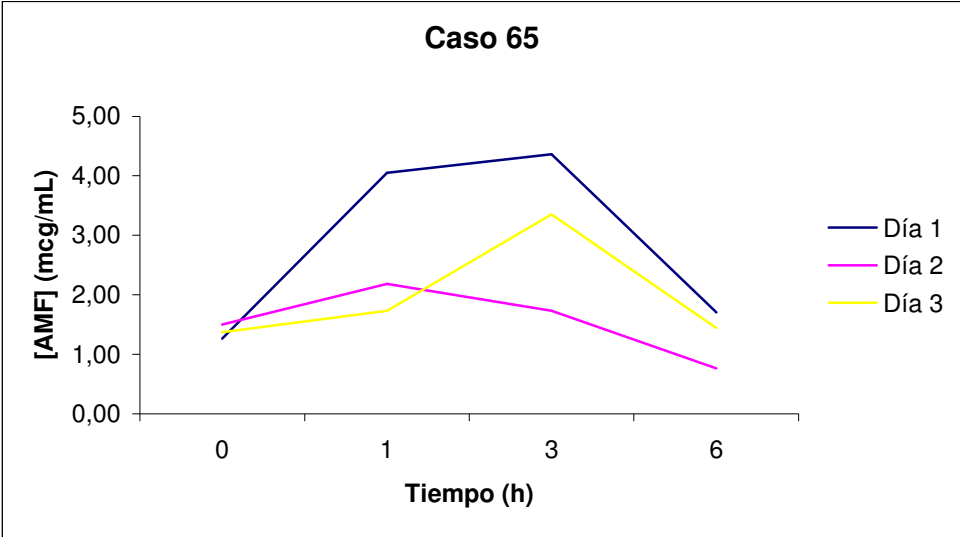
Presentación del paciente: Mujer de 67 años.

Enfermedad de base: Cirrosis biliar primaria.



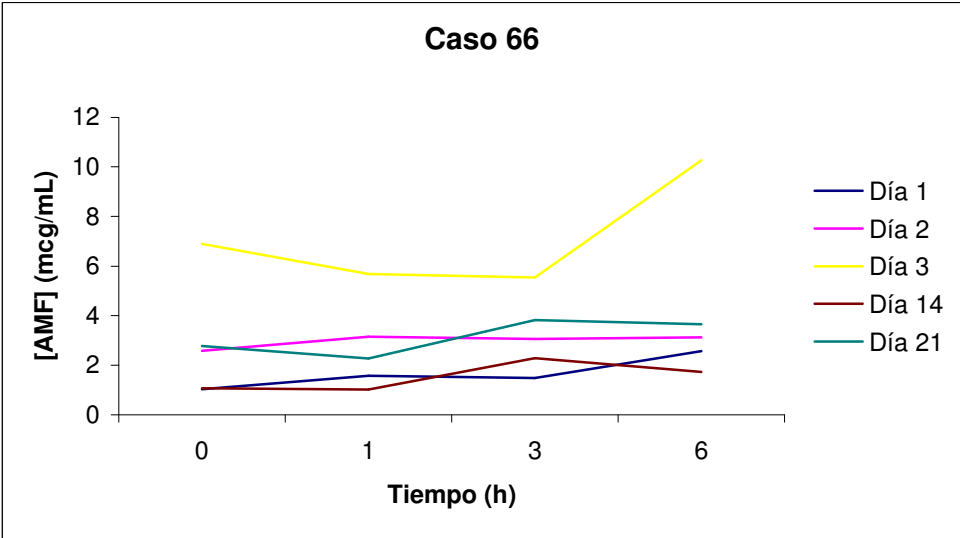
**8.4.65. Caso 65.**

Presentación del paciente: Varón de 62 años.  
Enfermedad de base: Etílico.



**8.4.66. Caso 66.**

Presentación del paciente: Mujer de 64 años.  
Enfermedad de base: VHC.

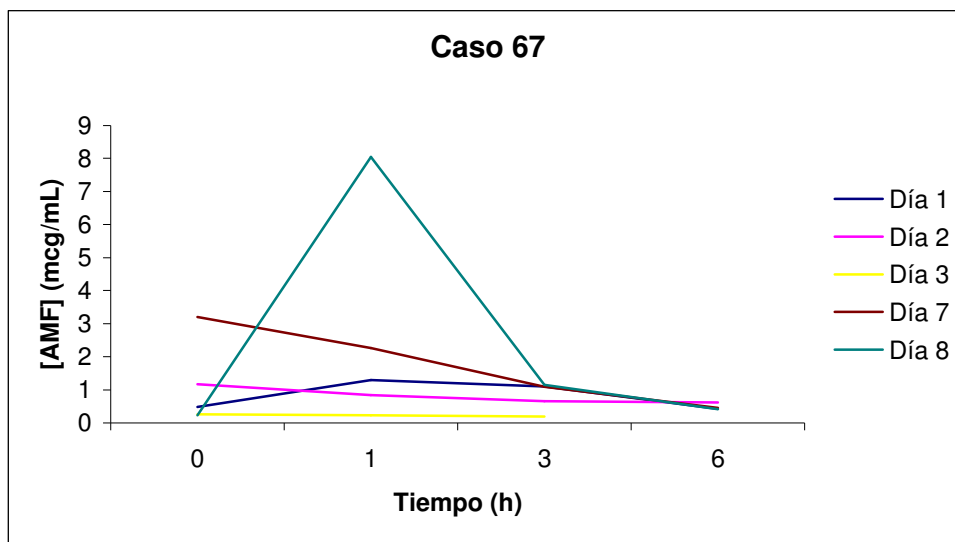




**8.4.67. Caso 67.**

Presentación del paciente: Varón de 53 años.

Enfermedad de base: Etílico.

**8.4.68. Caso 68.**

Presentación del paciente: Varón de 48 años.

Enfermedad de base: VHC.

