

3.2. Análisis de las muestras

La cuantificación de las concentraciones plasmáticas de MPA se realizó mediante enzimoimmunoensayo en la plataforma IndikoPlus® (Thermo®). Este aparato tiene un rango de ensayo de 0,3 - 10 mg/L, por lo que no dará niveles superiores a 10 mg/L siendo los niveles que buscamos entre 1,0 - 3,5 mg/L. En realidad, el intervalo óptimo de concentración de MPA sería 2,0 - 5,0 mg/L, que corresponde a la inhibición del 50% de la enzima IMPDH. Lo mínimo requerido para una inmunosupresión efectiva.

3.3. Recogida de datos

Los datos recogidos fueron principalmente los que hay que introducir en el programa informático que se utilizó para el cálculo del AUC.

Para la recogida de datos se utilizó Microsoft Access como base de datos. Toda la información necesaria para llevar a cabo el análisis farmacocinético la proporciona las carpetas individuales e identificadas de cada paciente que se han nombrado anteriormente. Otra opción para encontrar los datos necesarios, conociendo el número de historia clínica del paciente, es utilizar el programa informático GestLab®, la información sería la misma pero informatizada.

Por tanto, en la base de datos, lo primero que se introdujo fue el número ID para identificar a cada paciente. A partir de ahí, bien con la carpeta pertinente o buscando por el número de historia clínica en GestLab®, se encontraba toda la información requerida para llevar a cabo el estudio. No a todos los pacientes se les tomaron muestras plasmáticas de MMF a los mismos tiempos post-trasplante, sino que cada paciente presenta un número diferente de curvas realizadas y además, a diferentes tiempos. Así, en el estudio incluimos niveles séricos de MMF que se tomaron a lo largo del primer año post-trasplante a diferentes tiempos: a la semana, a las dos semanas, al mes, a los tres meses, a

los seis meses, a los nueve meses y, por último, al año. Además, de cada paciente se recogió la fecha de trasplante, la edad y el peso.

Según los datos que se tenían de cada uno de los pacientes en función el tiempo transcurrido desde el trasplante, se recogía la dosis administrada para cada tiempo, así como el intervalo de dosificación, la concentración valle previa a la administración de la dosis y la hora a la que se toma dicha muestra, la concentración 2 horas y 3 horas tras la administración (post-2 horas y post-3 horas, respectivamente). También se anotó el valor de creatinina de cada uno de los días que se tomaron las muestras para conocer la función renal porque, como ya se ha dicho, la mayor parte del MPA se elimina por orina.

3.3. Análisis farmacocinético

A partir de los datos recogidos, se calculó el AUC de cada curva de MMF utilizando el software farmacocinético MW/Pharm. MW/Pharm es un programa interactivo fácil de usar que proporciona respuestas rápidas en la práctica clínica²⁵. Se compone de una base de datos con parámetros farmacocinéticos de 180 fármacos y una base de datos con el historial de medicamentos y procedimientos para el cálculo de un régimen de dosificación de fármaco individual. Permite la estimación de los parámetros farmacocinéticos sobre la base de la historia de medicación, teniendo en cuenta un estado variable del paciente con respecto al peso corporal y la función renal, usando un procedimiento bayesiano.

Una vez introducidos en el MW/Pharm los datos necesarios para el cálculo, se obtiene la estimación de los parámetros farmacocinéticos (AUC, volumen periférico, volumen central y semivida). Todos fueron incluidos al archivo de Microsoft Access, aunque el que realmente interesa para el estudio es el AUC.

4. RESULTADOS

El presente estudio se ha realizado a partir de 63 del total de los trasplantados hepáticos en el Hospital General Universitario de Alicante. El resto de pacientes trasplantados no se incluyeron en el presente estudio porque no cumplieron los criterios de inclusión en el presente trabajo. Estos 63 pacientes llevan MMF como tratamiento inmunosupresor y se les hace una monitorización de los niveles plasmáticos cada cierto tiempo. Las fechas de los trasplantes abarcan desde el 4 de Septiembre de 2014 hasta el 26 de Diciembre del pasado año. Y la información recogida incluye hasta el primer año post-trasplante.

El motivo de trasplante no es el mismo para todos los pacientes incluidos. La tabla 3 recoge el porcentaje de pacientes del estudio según la enfermedad que les llevó a necesitar un trasplante hepático.

Tabla 3. Diferentes causas y el porcentaje de los pacientes de los cuales tal enfermedad llevó a la necesidad del trasplante.

MOTIVO TRASPLANTE	Nº	PORCENTAJE
CHC	42	66,66%
Cirrosis	12	19,04%
Ascitis refractaria	4	6,35%
Síndrome hepato-pulmonar	1	1,59%
Encefalopatía	1	1,59%
EVAG	1	1,59%
Cirrosis biliar secundaria	1	1,59%
Poliquistosis hepatorrenal	1	1,59%

4.1. Variables demográficas

En el HGUA hay mayor número de trasplantes hepáticos realizados a pacientes de sexo masculino y esto hace que entre los pacientes incluidos haya

un claro predominio de éstos, siendo solo un 7,94% mujeres (5 de los 63 incluidos). La tabla 4 muestra las variables demográficas recogidas de cada uno de los pacientes.

Tabla 4. Variables demográficas medidas, rango y media.

VARIABLE	UNIDADES	RANGO	MEDIA	SD
Peso	Kg	62 – 103	80,7	15,2
Edad	años	31 - 70	58,2	9,05
Creatinina	mg/dL	0,63 – 1,8	1,22	0,19

4.2. Concentraciones y AUC

Se realizaron 157 monitorizaciones (48 pacientes > 2 AUC) a los 7 (n=19), 15 (n=21), 30 (n=39), 90 (n=33), 180 (n=22), 270 (n=15) y 365 (n=8) días post-trasplante.

La mediana de la dosis de MMF a todos los tiempos fue de 1000 mg excepto al año, 500 mg.

En la tabla 5 se pueden ver todas las concentraciones plasmáticas de MMF medidas para cada tiempo.

Tabla 5. Concentraciones plasmáticas de MMF.

	DÍAS POST-TRASPLANTE						
	7	15	30	90	180	270	360
Nº Cv	18	21	39	33	22	15	8
Nº Cpost-2h	18	21	39	33	22	15	8
Nº Cpost-3h	18	21	39	33	22	15	8
Nº total	54	63	117	99	66	45	24

Por tanto, entre todos los pacientes, el estudio se ha realizado con un total de 468 concentraciones plasmáticas. A partir de las cuales se ha calculado las áreas bajo la curva, obteniendo 157 curvas de los 63 pacientes.

El AUC medio (IC95%) fue de 44,1 (34,5 – 53,3); 43,9 (35,3 – 54,8); 45,1 (39,8 – 55,1); 46,8 (34,8 – 58,1); 46,5 (32,9 – 56,8); 44,8 (22,8 – 70,9) y 50,5 (41,7 – 49,4) a los 7, 15, 30, 90, 180, 270 y 365 días post-trasplante, respectivamente. La tabla 4 es un resumen de los resultados obtenidos en cuanto AUC. Muestra los AUC de cada paciente para cada tiempo. Por tanto, permite ver tanto la variabilidad del AUC para cada tiempo como para cada paciente a lo largo del tiempo.

Tabla 6. Valores de AUC de cada paciente a diferentes tiempos. Donde N es el número de curvas, X la media ponderada y SD la desviación estándar.

ID	AUC (mg-h/L)							PARA CADA PACIENTE		
	7	15	30	90	180	270	365	N	AUC medio	SD
1	76.5	77.01	34.07	49.39				4	59,24	21,17
2			22.54					1		
3	31.78		59.89					2	45,84	19,88
4	46.57		57.45	62				3	55,34	7,93
5	69.5	69.5	56.5					3	65,17	7,51
6	84.03		42.4					2	63,22	29,44
7	37.87	41.03	32.87	93.84	36.64			5	48,45	25,54
8	60.54	58.34	49.63					3	56,17	5,77
9		33						1		
10	10.14	38.02						2	24,08	19,71
11	25.33	30.79						3	28,06	3,86
12	28.58		12.46	40.21				3	27,08	13,93
13			19.32	29.8				2	24,56	7,41
14	39.43		35.03	60.55				3	45,00	13,64
15	53.19	41.86		73.7				3	56,25	16,14

Tabla 6 (Continuación). Valores de AUC de cada paciente a diferentes tiempos. Donde N es el número de curvas, X la media ponderada y SD la desviación estándar.

ID	AUC (mg·h/L)							PARA CADA PACIENTE		
	7	15	30	90	180	270	365	N	AUC medio	SD
16			56	107	65			3	76	27,22
17			30		34			2	32	2,83
18			42.16					1		
19			36	39.6	26.3			3	33,97	6,88
20	25.05			38.49				2	31,77	9,50
21			22.85	37	28.64			3	29,50	7,11
22		22.01	42.4		24			3	29,47	11,24
23		22.9	32.88			33.85		3	29,88	6,06
24		59.13	47.55	60		85.48		4	63,04	16,00
25			35.37		63			2	49,19	19,54
26		20.88	27.07					2	23,98	4,38
27					19.44			1		
28	49.27	65.69	66.92		46.61	17.44		5	49,19	20,01
29		39.75	39.45		62.54			3	47,24	13,25
30	20.93	37.03		47.6		70		4	43,89	20,57
31		16.75	26.07			43.14		3	28,65	13,38
32	79.99		11.22	37.28				3	42,83	34,72
33		82.61	76.49	28.4		54.36	110	5	70,37	30,72
34			29.58	49.57	42.5		40.41	4	40,51	8,28
35			31.16	27.83				2	29,50	2,35
36		30.3	19.4	37.03				3	28,91	8,90
37				39.21		31.89	29.79	3	33,63	4,95
38	31.9		50.91	58.46	52.32			4	48,40	11,48
39			71.94					1		
40		23.74	22.71	20.16	20.9			4	21,88	1,64
41			48.95	29.21				2	39,08	13,96

Tabla 6 (Continuación). Valores de AUC de cada paciente a diferentes tiempos. Donde N es el número de curvas, X la media ponderada y SD la desviación estándar.

ID	AUC (mg·h/L)							PARA CADA PACIENTE		
	7	15	30	90	180	270	365	N	AUC medio	SD
42			127.43	61.3	27.65		63.05	4	69,86	41,70
43				17.28				1		
44	37.3		45.78	21.23				3	34,77	12,47
45				19.09				1		
46			20.17	30.59	53.15	17.9		4	30,45	16,11
47			33.11			44.97		2	39,04	8,39
48			173.02		39.04			2	106,03	94,74
49				38.64				1		
50				54.78				1		
51							46.08	1		
52		35.03			47.37	61.99		3	48,13	13,50
53	29.84	77.14						2	53,49	33,45
54				89.18	80.17	51.38	24.32	4	61,26	29,44
55				67.95	127.67		40.23	3	78,62	44,69
56			69.21	49.78				2	59,50	13,74
57					16.98			1		
58				49.02			20.97	2	35	19,83
59					27.05			1		
60						12.16		1		
61						49.97		1		
62					81.38	70.17		2	75,76	7,93
63						27.63		1		
N	19	21	39	33	22	15	8			
X	44,09	43,93	45,08	47,43	46,47	44,82	50,55			
SD	21,37	20,65	30,14	21,62	26,22	21,57	28,8			

La media de los AUC para cada tiempo estuvo dentro del rango establecido para cada uno de los tiempos; entre 30 y 60 mg·h/L.

Los valores de AUC señalados en azul en la tabla 6 corresponden a valores que se encuentran dentro del intervalo de 30-60 y se puede apreciar que varía en función del tiempo transcurrido desde el trasplante. La figura 2 muestra el porcentaje de curvas que se hallan dentro de dicho intervalo para cada tiempo.

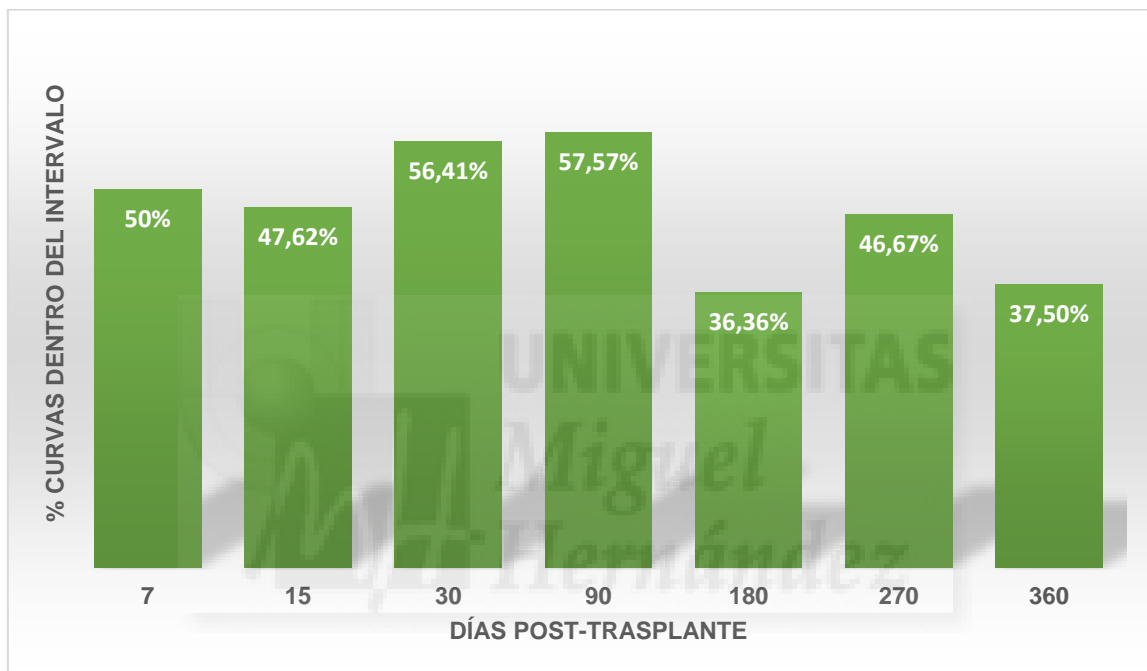


Figura 2. Porcentaje de curvas dentro del intervalo según el tiempo post-trasplante.

El porcentaje de monitorizaciones fueron:

- El 27,4% (n, IC95%) (n=43; 18,1% – 26,7%) de los AUCs se encuentran por debajo del intervalo terapéutico.
- El 49,7% (n, IC95%) (n=78; 34,5% – 54,9%) está dentro del intervalo terapéutico.
- El 19,1% (n, IC95%) (n=30; 17,2% – 31,2%) está por encima del intervalo terapéutico.

Además, se ve que hay pocos pacientes que se mantienen dentro del intervalo a lo largo del tiempo. Esto es debido a la variabilidad interpaciente e intrapaciente. La variabilidad hace que, incluso en una misma población con las mismas covariables (peso, edad, sexo, función renal...), las concentraciones plasmáticas varíen y por tanto el AUC. Así, la variabilidad interpaciente de los AUCs normalizados por la dosis global (n=157) fue del 50,1% y a los 7,15, 30, 90, 180, 270 y 365 días post-trasplante fue del 44,6; 59,0; 41,5; 40,3; 39,3 y 22,2%, respectivamente.

4.3. Otros parámetros farmacocinéticos

En el estudio también se calcularon otros parámetros farmacocinéticos; volumen total, aclaramiento y semivida.

Tabla 7. Media de parámetros farmacocinéticos calculados.

		V_T medio (L)	Cl medio (mg/L)	t_{1/2} medio (h)
DÍAS POST- TRASPLANTE	7	1371,33	29,05	43,65
	15	1155,84	28,68	33,41
	30	1047,43	26,53	33,04
	90	4388,48	18,40	48,79
	180	870,52	19,11	33,84
	270	1395,75	21,02	49,19
	360	866,68	11,29	49,81

5. DISCUSIÓN

Actualmente, la gran mayoría de estudios sobre el MMF se han realizado en trasplantes renales y todavía no se tiene mucha información sobre la monitorización en trasplante hepático. Por este motivo, en comparación con el

número de estudios realizados en el trasplante de riñón, la experiencia de revisión con TDM para MPA en trasplante hepático es mucho menor²⁶.

MMF es ampliamente utilizado como co-medicación para la inmunosupresión después del trasplante hepático, especialmente para reducir la dosis de los inhibidores de la calcineurina, reduciendo así el riesgo de disfunción renal pero aumentando el riesgo de rechazo agudo. Por ello, la combinación recomendada, que es la que llevaban los pacientes de este estudio, es administrar dosis bajas de TAC y MMF²⁷. Esto mejora la función renal post-trasplante sin aumentar el riesgo de rechazo agudo. Es decir, mejora la supervivencia del injerto y del paciente.

Solo se debe considerar MMF en monoterapia como una opción viable para los receptores de trasplante de hígado con deterioro de la función renal. Siempre y cuando se monitorice ya que el deterioro de la función renal hace que se acumule MPAG produciendo una intoxicación. En un estudio realizado por Butani y col se tuvo que suspender la administración del fármaco en el 54% de los casos debido a eventos adversos, especialmente en pacientes con una tasa de filtrado glomerular baja²⁸.

Hasta la fecha no se han realizado ensayos prospectivos aleatorios que comparen los regímenes de MMF monitorizados y no monitorizados. A pesar de que existe una fuerte evidencia de que un AUC de MPA mayor de 30 mg.h/L durante el primer año post-trasplante reduce los episodios de rechazo agudo y el fracaso del tratamiento, la gran mayoría de los centros de trasplante en todo el mundo no lo están utilizando. El valor beneficioso de TDM para MPA todavía se debate debido a las complejidades de la farmacocinética de MPA, la falta de herramientas de medición precisas y cálculos de MPA AUC.

En dos estudios recientes se ha encontrado una asociación entre la exposición al MPA, medido en el estudio mediante el AUC, y el rechazo agudo. Sin embargo solo en uno de ellos se observó que había menor rechazo agudo con una dosis de MMF de concentración controlada que con una dosis fija²⁹.

En otro estudio realizado comparando los efectos de la administración de una dosis fija y una dosis de concentración controlada, se demostró que el ajuste de las dosis de MMF en respuesta a las determinaciones del AUC de MPA permite a los pacientes alcanzar niveles terapéuticos de MPA más rápido que los pacientes que reciben dosis fijas de MMF³⁰.

Los resultados que se obtuvieron en dicho estudio fueron:

- A los 7 días: una minoría de los pacientes alcanzaron el mínimo nivel terapéutico (30 mg·h/L).
- A los 14 días: la exposición a MMF fue mayor con concentraciones controladas que con dosis fijas. Se vio que a medida que transcurre el tiempo se necesita más dosis para alcanzar el nivel objetivo.
- A los 30 días: con concentraciones controladas sigue habiendo mayor exposición, alcanzando el nivel objetivo el 90% de los pacientes e incluso algunos superando el máximo terapéutico (60 m·h/L)

En el caso del estudio llevado a cabo en el HGUA, todos los pacientes estaban siendo monitorizados y desde el primer momento (7 días post-trasplante), aproximadamente la mitad de los pacientes lograban estar dentro del intervalo terapéutico objetivo.

A pesar de la controversia de opiniones y que todavía no es una práctica habitual la monitorización de este fármaco, ¿por qué es una buena idea la monitorización del MMF en trasplantados hepáticos a partir del cálculo del AUC? Son 5 las razones por la que es necesario más que aconsejable la monitorización:

1) Correlación muy pobre entre la dosis de MMF y la exposición a MPA.

Mientras que el MMF apenas se correlaciona con la dosis administrada, se ha visto que existe una fuerte correlación entre el AUC y la C_{max}, al igual que entre el AUC y la concentración inicial (C₀) o la concentración a los 60 minutos (C₆₀). Y además, estudios recientes han demostrado que el AUC del MPA está correlacionado con la clínica del paciente³¹.

2) Estrecho margen terapéutico.

Puede llevar a situaciones potencialmente mortales de sobredosificación e infradosificación.

3) Variabilidad inter e intrapaciente.

A pesar de recibir la misma dosis, hay gran variabilidad interindividual en los perfiles farmacocinéticos, incluyendo el AUC del MMF. Esto muestra grandes diferencias en la absorción y el metabolismo entre los pacientes trasplantados. Aunque dependiendo también de la enfermedad hepática existente pueden verse afectados la absorción y el ciclo enterohepático³².

De hecho, en una visión general de todos los receptores de trasplante, la farmacocinética de MPA registrada en pacientes con trasplante de hígado mostró la mayor variabilidad intrapaciente. Esta variabilidad farmacocinética entre los pacientes, hace que varíen los requerimientos de dosificación para lograr una exposición terapéutica específica de MPA, lo que demuestra la necesidad de medir las concentraciones de fármaco y reevaluar potencialmente los regímenes de dosificación a intervalos regulares durante el tratamiento a largo plazo.

También hay que tener en cuenta la variabilidad dentro del sujeto, ya que, como ha ocurrido en este estudio, puede ser necesario modificar las dosis con el tiempo para adaptarse a la exposición cambiante del MPA. El aclaramiento de MPA cambia con la mejora de la función renal o la exposición alterada debido a la medicación concomitante. También influyen los niveles de albúmina, ya que una gran proporción de MPA se une a la albúmina sérica y sólo la fracción libre es farmacológicamente activa. Además, la hiperbilirrubinemia puede afectar la concentración de MPA libre debido a la competencia por la unión a la albúmina

Por otra parte, se ha demostrado que el aclaramiento del MPA es inversamente proporcional al peso corporal, lo cual tiene implicaciones para aquellos pacientes que se encuentren en los extremos de peso. Por lo que

se debe tener especial precaución con los pacientes del estudio que tengan tanto sobrepeso como extrema delgadez controlando que no sufran ninguna intoxicación o infradosificación, respectivamente.

4) Variabilidad genética.

El MMF es activado por plasma y esterases de tejidos a la MPA activa. Aunque algunas de estas esterases están sujetas a polimorfismos genéticos y posiblemente podrían contribuir a la variabilidad entre sujetos en la bioactivación, Los factores farmacogenéticos pueden influir en el reciclado enterohepático del MPA, como parte de la excreción y la eliminación, contribuyendo así a las causas farmacocinéticas de la variabilidad en la respuesta. Si bien cabe destacar que aunque esta variabilidad es real, es difícil de probar y de tener en cuenta en el contexto clínico convencional. También se han informado diferencias interétnicas en polimorfismos, de modo que se conoce más sobre la importancia de las diferentes variantes en relación con el metabolismo de MPA a MPAG y AcMPAG.

5) Interacciones con fármacos comúnmente prescritos dentro del mismo entorno clínico.

Algunas de las interacciones más comunes son:

- Ciclosporina: la administración conjunta produce una disminución de la concentración de MMF.
- Inhibidores de la bomba de protones: muchos de los pacientes trasplantados se medican con inhibidores de la bomba de protones como profilaxis o tratamiento para los efectos adversos gastrointestinales. Se ha visto que tras cesar la administración del inhibidor de la bomba, se produce un descenso de la concentración de MMF.

Todos estos factores se combinan por lo que se hacen necesarias las estrategias de estimación de dosis correcta. Aunque hay varias, en este estudio se utilizó el pronóstico Bayesiano, por su precisión y su flexibilidad en los tiempos de muestreo. Este estimador bayesiano tiene un sesgo inferior al 10% en la estimación de la AUC_{0-12h} de MPA³³.

6. CONCLUSIONES

En conclusión, la monitorización de MMF a través del cálculo del AUC puede ayudar en la mejora de la optimización de la inmunosupresión dada la variabilidad interpaciente e intrapaciente del AUC de MMF observada en nuestra muestra de pacientes trasplantados hepáticos durante el primer año y que, en la mitad de las monitorizaciones farmacocinéticas, el AUC de MMF se encontraba fuera del intervalo terapéutico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. España, líder mundial en trasplantes por 24^o año consecutivo. [Internet]. 2017 [cited 25 May 2017]. Available from: <http://www.elmundo.es/salud/2016/08/24/57bc9af722601d2f0a8b4693.html>
2. Trasplantes [Internet]. Ont.es. 2017 [cited 11 March 2017]. Available from: <http://www.ont.es/informacion/Paginas/Trasplante.aspx>
3. Donación de órganos en España | SeguroSalud.es [Internet]. SegurosSalud.es. 2017 [cited 12 March 2017]. Available from: <http://www.segurosSalud.es/donacion-de-organos-en-espana/>
4. España es líder mundial en trasplantes por 24^o año consecutivo, según los datos del Registro Mundial de Trasplantes gestionado por la ONT. Madrid: MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD; 2017 p. 3,4. Available from: <http://www.ont.es/Documents/23.08.2016%20NP%20Datos%20Registro%20Mundial%20de%20Trasplantes.pdf>
5. Páginas - RegistroHepatico [Internet]. Ont.es. 2017 [cited 12 March 2017]. Available from: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>

6. Rechazo al trasplante [Internet]. University of Maryland Medical Center. 2017 [cited 12 March 2017]. Available from: <http://umm.edu/health/medical/spanishency/articles/rechazo-al-trasplante>
7. Sádaba B. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2006;29.
8. Montero Benzo R, Vicente Guillén R. Tratado de trasplantes de órganos. Madrid, España: Editorial Arán; 2006; (1): 5,7-10.
9. Fraga Rivas E, Barrera Baena P y Mata García M. Inmunosupresión en el trasplante hepático. Córdoba, España. 2007;30 (1):70-7.
10. Oppenheimer F, Arias M. Individualización de la inmunosupresión en el rechazo agudo. Barcelona, España. 2009;29(2):4-9.
11. Ortega F, Arias M, Campistol JM, Matesanz R, Morales JM. Trasplante renal. 1st ed. Madrid: Médica Panamericana; 2007.
12. Morris RE, Hoyt EG, Murphy MP, et al. Mycophenolic acid morpholinoethylester (RS-61443) is a new immuno-suppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T and B cell purine synthesis. Transplant Proc 1990; 22: 1659-62.
13. Benhaim P, Anthony JP, Lin LY-T, et al. A long term study of allogeneic rat hindlimb transplants immunosuppressed with RS-61443. Transplantation 1993; 56: 911-7.
14. Sollinger HW for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation 1995; 60: 225-32.

15. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich SA, et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 1997, 63: 39-47.
16. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66: 507-15.
17. García Martínez J. Seguridad y Eficacia de los Inhibidores de mTOR en Pacientes Trasplantados Hepáticos [Doctorado]. Universidad de Sevilla; 2015.
18. Spain V. Micofenólico ácido [Internet]. Vademecum.es. 2017 [cited 7 March 2017]. Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-micofenolico+acido-l04aa06>
19. Ficha técnica Micofenolato de mofetilo.
20. BotPlus
21. Brunet M, Grinyó J, Oppenheimer Salinas F. Monitorización del micofenolato mofetil en pacientes trasplantados. 1ª Edición. Madrid: Drug Farma; 2003.
22. Arns W, Cibrik D, Walker R, Mourad G, Budde K, Mueller E et al. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Solid Organ Transplant Patients Treated With Mycophenolate Mofetil: Review of the Literature.
23. Van Gelder T, Shaw L. The Rationale for and Limitations of Therapeutic Drug Monitoring for Mycophenolate Mofetil in Transplantation. *Transplantation*. 2005;80:244-53.

24. 101 trasplante hepático en el Hospital General Universitario de Alicante - Noticias - alicante_portal [Internet]. Alicante.san.gva.es. 2017 [cited 25 May 2017]. Available from: http://alicante.san.gva.es/noticias/-/asset_publisher/Y4hp/content/101-trasplante-hepatico-en-el-hospital-general-universitario-de-alicante;jsessionid=0A794804BF0444703734EE4820001BE7.appli7_node2?redirect=http%3A%2F%2Falicante.san.gva.es%2Fnoticias%3Bjsessionid%3D0A794804BF0444703734EE4820001BE7.appli7_node2%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_Y4hp%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-2%26p_p_col_count%3D1%26_101_INSTANCE_Y4hp_advancedSearch%3Dfalse%26_101_INSTANCE_Y4hp_keywords%3D%26_101_INSTANCE_Y4hp_delta%3D20%26p_r_p_564233524_resetCur%3Dfalse%26_101_INSTANCE_Y4hp_cur%3D4%26_101_INSTANCE_Y4hp_andOperator%3Dtrue
25. Proost J, Meijer D. MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. *Computers in Biology and Medicine*. 1992;22(3):155-163.
26. Staatz C, Tett S. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Archives of Toxicology*. 2014;88(7):1351-1389.
27. Schrem H. Mycophenolate mofetil in liver transplantation: A review. *Annals of Transplantation*. 2013;18:685-696.
28. Filler G, Alvarez-Elías A, McIntyre C, Medeiros M. The compelling case for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil therapy. *Pediatric Nephrology*. 2016;32(1):21-29.
29. Kuypers D, de Jonge H, Naesens M, de Loor H, Halewijck E, Dekens M et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related

adverse events: A 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(4):673-683.

30. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S et al. Individualized Mycophenolate Mofetil Dosing Based on Drug Exposure Significantly Improves Patient Outcomes After Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(11):2496-2503.

31. therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid can be used as predictor of clinical events for kidney transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2006;82(Suppl 2):509-510.

32. Shipkova M, Armstrong VW, Oellerich M, Wieland E: Mycophenolate mofetil in organ transplantation: focus on metabolism, safety and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2005; 1: 505–26

33. Premaud A, Le Meur Y, Debord J et al. Maximum a posteriori bayesian estimation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant recipients at different postgrafting periods. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 354–361.