

Avances en inmunosupresión en trasplante hepático

Marco Antonio Olivera-Martínez*

* Programa de Trasplante Hepático. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Advances in immunosuppression in liver transplantation

ABSTRACT

The history of immunosuppression is a long one. From the utilization of steroids and azathioprine in the 50's to the design of humanized molecules that specifically block cell surface receptors. Liver transplantation is one of the procedures that benefit the most with the development of new immunosuppressors and is also one of the reasons to create a new branch in research and clinical practice: transplant medicine. It also set the standards for research in the "immunologic tolerance" field. The cornerstone in the post-liver transplant stage is the utilization of calcineurin inhibitors combined with new anti-metabolites and monoclonal antibodies. All these settings conform a promising field in the research of new and better immunosuppressing agents.

Key words. Immunosuppressors. Cyclosporine. Tacrolimus. Mycophenolate mofetil. Daclizumab. Basiliximab. Everolimus. FTY 720.

INTRODUCCIÓN

Para los individuos que padecen alguna enfermedad hepática terminal, el trasplante hepático es, desde la década de los 80's, la opción para prolongar sus vidas y garantizar una buena calidad de vida.

El éxito del procedimiento y su adecuado funcionamiento en el largo plazo son eventos multifactoriales; uno de estos factores, quizá el más importante, es la inducción de tolerancia del hígado trasplantado. Esta meta, considerada como el "santo grial" del trasplante, en la actualidad se logra mediante la inducción y mantenimiento de la inmunosupresión.¹

En las décadas de los 60's y 70's, la importancia del rechazo del órgano se veía minimizada ante otros problemas como la falla hepática secundaria a isquemia, preservación inadecuada del injerto, pérdida

RESUMEN

Se ha recorrido mucho camino desde el diseño de la inmunosupresión en la década de los 50's. Desde la utilización de los esteroides y la azatioprina hasta el desarrollo de moléculas humanizadas, que bloquean específicamente receptores de superficie celular para inducir tolerancia del injerto, ha transcurrido medio siglo. El trasplante hepático ha sido uno de los procedimientos más beneficiados con el desarrollo de las nuevas drogas inmunosupresoras y ha dado origen a una nueva rama de la medicina: la medicina de trasplantes. También ha sentado las bases de investigación tendiente a lograr la "tolerancia inmunológica" del órgano trasplantado. La piedra angular en la inmunosupresión postrasplante hepático es la utilización de los inhibidores de calcineurina que, en combinación con nuevos antimetabolitos y anticuerpos monoclonales, dibujan un futuro promisorio en la búsqueda de mejores agentes.

Palabras clave. Inmunosupresores. Ciclosporina. Tacrolimus. Micofenolato mofetil. Daclizumab. Basiliximab. Everolimus. FTY 720.

importante de sangre durante el periodo transoperatorio, infecciones bacterianas y complicaciones técnicas tanto de las anastomosis vasculares como de la anastomosis biliar.²

Una vez que la técnica quirúrgica y los cuidados postoperatorios inmediatos fueron más avanzados, fue posible observar con más detalle los fenómenos inmunológicos que ocasionan y perpetúan el rechazo del órgano trasplantado, y también fue posible el diseño de drogas que actúan en sitios y momentos específicos para prevenir el rechazo del injerto.³

Fue hasta el momento de la introducción de la biopsia hepática, como maniobra de rutina en el postrasplante como modalidad diagnóstica, que se facilitó la detección del rechazo; anteriormente se trataba de un diagnóstico de exclusión. Actualmente sabemos que el rechazo agudo se presenta hasta en 50%

de los receptores de trasplante hepático y cuando se presenta dentro de los tres primeros meses después del procedimiento, no conlleva un mal pronóstico. En contraste, el rechazo crónico se presenta en aproximadamente 5% de los casos y es una causa importante de pérdida del injerto y de necesidad de retrasplante.⁴

Con la introducción de la ciclosporina en los primeros años de la década de los 80's y la aceptación del trasplante hepático como modalidad terapéutica por parte de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos en 1983, su número se ha incrementado hasta alcanzar en el año 2000, los 4,500 procedimientos solamente en la Unión Americana.¹⁻⁴

En la actualidad, los agentes inmunosupresores son principalmente drogas que inhiben la respuesta inflamatoria en forma no específica, es por ello que el paciente puede presentar incremento en la susceptibilidad a infecciones oportunistas.

La mayoría de los centros de trasplante hepático utilizan esquemas a base de un inhibidor de la calcineurina: ciclosporina (CSA) o tacrolimus (TCR) en combinación con esteroides y/o azatioprina (AZA).⁵

Actualmente, la inmunosupresión puede ser clasificada en periodos que son relativamente diferentes en cuanto a tiempos, agentes y dosis utilizados. Estas fases son catalogadas como de inducción, mantenimiento y tratamiento del rechazo.⁶

La fase de inducción abarca desde el momento del implante del injerto y en general se caracteriza por un nivel de inmunosupresión elevado que tiene como objetivo principal evitar el rechazo celular agudo. La fase de mantenimiento tiene como principal objetivo encontrar la dosis de inmunosupresor mínima indispensable para evitar el rechazo y minimizar los efectos colaterales.⁷

INHIBIDORES DE CALCINEURINA

Estos agentes son la piedra angular de los esquemas de inmunosupresión. Existen dos agentes de este género disponibles comercialmente: ciclosporina y tacrolimus.

Ciclosporina (CSA)

Es un endecapéptido derivado del hongo *Tolypocladium inflatum* cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis y liberación de interleucina 2 (IL-2), así como la inhibición de la transcripción de interleucinas 2, 3 e interferón γ . Estos efectos pueden ser suprimidos mediante la administración de IL-2 exógena.^{8,9}

Existen formas emulsificada y no emulsificada de CSA, siendo la de mejor biodisponibilidad la forma emulsificada que es menos dependiente de la presencia intestinal de bilis para su absorción (43% vs. no emulsificada 28%) por esta razón, la forma emulsificada es la que se utiliza en forma más generalizada.¹⁰

Su metabolismo es primariamente hepático a través del sistema de citocromos (citocromo P450-3A).⁸

Actualmente la formulación intravenosa se encuentra prácticamente en desuso debido a sus efectos colaterales y a que la forma emulsificada tiene menor frecuencia de presentación de rechazo cuando se compara con la formulación no emulsificada (42% vs. 60%); por otro lado, los niveles sanguíneos alcanzados por la formulación emulsificada son más estables que los alcanzados con la administración de la forma intravenosa.

La sobrevida del injerto y de los pacientes son similares con ambas formulaciones (98% emulsificada vs. 91% no emulsificada).¹⁰

Sus efectos colaterales incluyen hipertensión arterial que traduce nefrotoxicidad de la droga. Inicialmente parece ser debida al desarrollo de vasoconstricción de arteriolas renales aferentes que, en el largo plazo provocan una disminución de la tasa de filtración glomerular.^{11,12}

Si la hipertensión se presenta con niveles terapéuticos de CSA, se deberá iniciar tratamiento con agentes inhibidores de canales de calcio o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como fármacos de elección.^{12,13}

La neurotoxicidad se puede presentar hasta en 50% de los pacientes que reciben CSA aunque suele ser leve, manifestada como temblor fino distal. Eventos más intensos como cefalea, temblor incapacitante, convulsiones, coma y degeneración de la materia gris son más escasos y generalmente se asocian a la presencia de niveles bajos de colesterol sérico en el periodo perioperatorio y, en el caso específico de las convulsiones, son más frecuentes después de la administración de la formulación intravenosa.^{7,12,13}

Otros efectos colaterales son: hiperplasia gingival, hirsutismo, hipercolesterolemia, confusión, depresión y ansiedad.¹³

El seguimiento de los niveles de este medicamento se hace 12 horas después de su administración, esto es lo que se conoce como niveles basales (o bien C0), sin embargo, recientemente el grupo de trasplante hepático de Toronto describió la utilidad de la medición de niveles de CSA dos horas después de su administración (C2). Durante el seguimiento de los pacientes en quienes se monitorizaron niveles C2 no se

encontró mayor frecuencia de rechazo, pero sí se presentaron una disminución en la presentación de diabetes, hipercolesterolemia y mejoría en las pruebas de función renal.^{14,15}

Tacrolimus (TCR)

Se trata de un derivado antibiótico macrólido del hongo *Streptomyces tsukubaensis* (previamente FK-506). Su mecanismo de acción se da mediante su unión con la calcineurina intracelular y de esta manera inhibe la producción y liberación de IL-2, disminuye la expresión de los receptores de IL-2 en linfocitos activados e inhibe la transcripción de genes de activación temprana;^{7,13} estos efectos sobre la IL-2 no son revertidos por la administración de IL-2 exógena, lo que constituye su principal ventaja y diferencia sobre CSA.⁷

La biodisponibilidad del TCR a partir del tracto digestivo es 20% (5 a 67%). La administración de alimentos ricos en grasas disminuye su absorción aunque ésta es menos dependiente de la presencia de sales biliares que la de CSA, tiene metabolismo hepático extenso a través del citocromo P450-3A, aunque también existe metabolismo menor a nivel del sistema de citocromos del intestino delgado.¹⁶

Estos inhibidores de calcineurina se combinan con inmunosupresores de otras familias con la finalidad de que sean varias las vías de la respuesta inmune que sean bloqueadas y de ese modo disminuir la posibilidad de desarrollar rechazo, principalmente agudo.^{5,12}

Una molécula relacionada con el tacrolimus por ser un antibiótico macrólido es el sirolimus (SRL), anteriormente conocido como rapamicina. Se trata de una lactona macrólida proveniente del *Streptomyces hygroscopicus* que es un hongo nativo de la isla de Pascua (en las costas de Chile, de ahí su nombre rapamicina, en relación con la tribu Rapa-nui que habita dicha isla), fue desarrollada inicialmente como un agente antifúngico y posteriormente como agente antineoplásico.¹⁷

El SRL inhibe una serie de señales de transducción intracelular mediadas por protein-cinasa, linfocinas, citocinas y por IL-2 y 6. Inhibe la síntesis de proteínas y de las ciclinas dependientes de cinasas; esto lo hace a través de su unión con una fosfatidilinositol-3 cinasa intracelular conocida como FRAP por sus siglas en inglés (FK and Rapamycin Binding Protein).¹⁸

Dado que es un fármaco no nefrotóxico, su principal indicación es la inmunosupresión de aquellos pacientes que cursan con daño renal, también se utiliza en la profilaxis del rechazo agudo y ocasionalmente

como parte de un triple esquema inmunosupresor.^{17,18}

Otro agente relacionado con TCR y SRL es el everolimus (RAD); es un agente que inhibe la proliferación celular inducida por factores de crecimiento. Su vida media es 50% menor que la del SRL. Tiene el inconveniente de causar leucopenia y trombocitopenia, puede producir hiperlipidemia por lo que su combinación con CSA se ha visto cuestionada. Inhibe la proliferación de íntima vascular por lo que sus efectos sobre la anastomosis de arteria hepática se encuentra bajo evaluación. El RAD muestra estabilidad de dosis hacia el séptimo día de administración, su concentración máxima terapéutica se alcanza entre 1 y 2.5 horas después de su administración oral sin mostrar diferencias entre los grupos evaluados a diferentes dosis, lo que traduce proporcionalidad de dosis y no requiere ajuste por peso.^{19,20}

Es conveniente señalar que tanto CSA como TCR ven inhibida su absorción y por lo tanto su capacidad inmunosupresora si son ingeridos con jugo de toronja por lo que esta acción debe ser proscrita en pacientes bajo estos esquemas de inmunosupresión.^{7,16}

ESTEROIDES

La metilprednisolona se utiliza por vía parenteral en la etapa de inducción en el postrasplante inmediato y la prednisona se utiliza por vía oral en la etapa de mantenimiento.

La metilprednisolona también se puede utilizar en bolos durante los episodios de rechazo agudo. Ninguno de los esteroides ha demostrado ser útil en el tratamiento del rechazo crónico.²

Las dosis a las que se utilizan estos medicamentos son variables y dependen de la etapa postrasplante que se esté tratando. Las dosis más altas se utilizan durante la etapa de inducción y durante el tratamiento del rechazo agudo, las más bajas son usadas durante el seguimiento a largo plazo. Una población especial de pacientes a considerar al decidir la dosis de esteroides, son los individuos trasplantados por hepatitis C. Se ha documentado que este grupo no debe ser sobreinmunosuprimido dado el mayor riesgo de recurrencia temprana y agresiva de la enfermedad. En estos casos al igual que en pacientes pediátricos se han propuesto diferentes abordajes: su suspensión temprana (tres a seis meses después del procedimiento) o la utilización de esquemas carentes de ellos.^{2,3,5,7,21,22}

ANTIMETABOLITOS

La azatioprina (AZA) fue el primer medicamento de este grupo disponible y ha sido utilizado desde las

primeras experiencias con trasplante renal y sigue siendo uno de los inmunosupresores más utilizados en el mundo.²

En la actualidad se dispone de un éster del ácido micofenólico, el micofenolato mofetil (MMF) cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de la inosino-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH) y de esta manera inhibe la síntesis de purinas de novo.

El MMF es más potente y selectivo que la AZA y es capaz de inhibir la proliferación de linfocitos disminuyendo así las respuestas inmunes humoral y celular, esto lo convierte en un agente que puede resultar de gran utilidad en el tratamiento del rechazo crónico. Una ventaja que presenta el MMF sobre otros anti-metabolitos es que no tiene efecto sobre otros tejidos proliferantes, lo que puede ser útil en el ámbito del trasplante pediátrico.

El MMF se administra por vía oral y tiene una mayor biodisponibilidad que el ácido micofenólico, sin embargo, es este último (en el cual se convierte una vez que ha sido metabolizado en el tracto gastrointestinal) el que tiene mayor actividad biológica.

En esta lógica, los usos del MMF pueden dividirse en: terapia de rescate en rechazo agudo resistente a esteroides, disminución temprana de las dosis de esteroides cuando esta maniobra sea necesaria, inmunosupresión primaria en pacientes con daño renal, ya que carece de nefrotoxicidad. Por esta misma razón, el MMF se considera útil en pacientes con diabetes mellitus, sobre todo aquellos que tienen trastornos en su función renal.^{23,24}

Los efectos colaterales más importantes del MMF son digestivos: náusea, vómito y dolor abdominal tipo "calambre".²⁵

ANTICUERPOS ANTIRRECEPTOR DE IL-2 (ANTI CD25)

El diseño de estos anticuerpos tiene su origen en el conocimiento de que la interacción entre la IL-2 y su receptor, es necesaria para la proliferación y la generación de células T citotóxicas. Dado que la expresión de receptor de IL-2 se encuentra incrementada durante la activación linfocitaria, la utilización de estos anticuerpos bloquea dicha interacción y elimina a las células que expresan CD-25 en su superficie (CD-25 constituye el receptor de superficie de IL-2).

La utilización de estos inmunosupresores es útil en la profilaxis de rechazo agudo y se utilizan en la etapa de inducción.^{26,27}

Existen dos agentes disponibles en el mercado actualmente: daclizumab (DZB) y basiliximab (BxB), ambos de utilización parenteral y tienen como princi-

pal ventaja sobre los anticuerpos monoclonales OKT 3, que no producen edema agudo pulmonar y sensibilización, ya que OKT3 son de origen murino. Estos medicamentos carecen de nefrotoxicidad, por lo que se pueden utilizar en pacientes con daño renal.²⁸

De hecho, los primeros trabajos de estos agentes se llevaron a cabo en pacientes en el periodo postrasplante renal.²⁹

La comodidad en la administración de las dosis es otro factor a favor de estos medicamentos, ya que se utilizan durante la fase anhepática del trasplante y posteriormente al día 5 postoperatorio. El DZB puede utilizarse hasta en cinco ocasiones durante la fase de inducción de inmunosupresión.

TENDENCIAS ACTUALES EN INMUNOSUPRESIÓN PARA TRASPLANTE HEPÁTICO (2005)

La inmunosupresión después del trasplante hepático se ha visto reorientada, al objetivo de minimizar la toxicidad y mejorar la calidad de vida. Siendo los esteroides los medicamentos que mayor cantidad de efectos colaterales causan y principalmente en los pacientes con hepatitis crónica C, se han diseñado algunos abordajes: se puede intentar suspender los esteroides en pacientes con evolución estable y prolongada después del trasplante, este modelo ha sido probado en 48 pacientes que tenían más de tres meses del trasplante. La sobrevida a un año es de 90% aunque sólo 60% de los pacientes pudieron suspender en forma exitosa la prednisona en tanto 23 pacientes (48%) presentaron por lo menos un episodio de rechazo y 4% desarrollaron rechazo crónico.³⁰ El grupo chileno de trasplante hepático también ha publicado un grupo de pacientes tratado exitosamente con disminución rápida en la dosis de esteroides y seguimiento a largo plazo en monoterapia con ciclosporina microemulsificada.³¹

El grupo de Barcelona reporta 48 pacientes con resultados preliminares alentadores usando un esquema sin esteroides. Lo compara con un esquema de TCR y prednisona, ambos grupos muestran igual proporción de rechazo agudo con sobrevida a seis meses de 95%; concluyen que esquemas sin esteroides pueden ser utilizados sin incrementar los episodios de rechazo.³²

La Universidad de Edmonton reporta sobrevida de pacientes a un año de 94%, sobrevida de injerto de 91% y rechazo de 34% utilizando una inducción con SRL, daclizumab y dosis bajas de TCR y mantenimiento con dosis bajas de TCR.³³

Uno de los grupos más susceptibles a recurrencia de la enfermedad relacionada con la inmunosupre-

sión, son los pacientes con hepatitis crónica por virus C (HCV). El grupo de Barcelona sugiere la utilización monoterapia a base de TCR. Sus estudios comparan pacientes que sólo reciben TCR o bien TCR y prednisona. La recurrencia de la enfermedad por HCV es más temprana y más agresiva en aquellos pacientes que reciben el doble tratamiento, por lo que sugieren la utilización de monoterapia.³⁴ Resultados similares ha obtenido el grupo canadiense cuando compara la suspensión temprana de esteroides y continúa con monoterapia con alguno de los inhibidores de calcineurina.³⁵

El grupo de Roma sugiere que la inmunosupresión puede suspenderse en su totalidad en pacientes trasplantados por HCV. Sólo toman en cuenta aquellos pacientes con HCV con más de cuatro años de trasplantados. Informan un éxito de 50%, una frecuencia de rechazo de 50%, sin embargo, su grupo es pequeño y estos resultados deben ser corroborados en poblaciones más grandes y en estudios diseñados en forma aleatoria.³⁶

La Universidad de Ohio informa un grupo de pacientes que recibieron inducción con BXB y lo comparan con dos grupos; uno que usa OKT3 y AZA y otro que utiliza OKT3 y MMF. La frecuencia de rechazo, presencia de infecciones bacterianas y sobrevida del injerto a seis meses favorecen el uso de BXB.³⁷ El grupo brasileño informa a 38 pacientes que utilizaron BXB y lo comparan con un grupo de 42 controles que no lo recibieron. El grupo tratado con BXB presentó menos rechazo y menos días de estancia hospitalaria sin incrementarse las infecciones oportunistas.³⁸ El grupo mexicano informa un grupo piloto de 20 pacientes con BXB y lo comparan con controles históricos (N = 8) que recibieron CSA, AZA y PDN y encuentran que la frecuencia de rechazo agudo para el grupo tratado con BXB en los primeros cuatro meses después del procedimiento, es de 0/20 por lo que concluyen que su utilización es posible sin infecciones oportunistas.³⁹

Otro aspecto de la utilización de BXB es la protección de la función renal en el postrasplante inmediato. El grupo de Santiago de Compostela reporta mejoría de función renal en 79% de los pacientes con BXB sin incremento de la frecuencia de rechazo agudo.⁴⁰ El centro de trasplante de Newark hace hincapié en que las infecciones oportunistas se ven incrementadas en pacientes en quienes se asocia BXB y SRL. Una disminución discreta en la sobrevida del grupo BXB se puede explicar en este estudio debido a que tenían un estatus UNOS/MELD mayor.⁴¹

La utilización de MMF como agente para disminuir la dosis de inhibidores de calcineurina se ha es-

tudiado por el grupo de Berlín en 58 pacientes que se encontraban inmunosuprimidos con CSA (N = 14) o TCR (N = 44) en quienes se logró disminuir nefrotoxicidad, neurotoxicidad y hepatotoxicidad.⁴²

El MMF también se ha utilizado como tratamiento de rescate para episodios de rechazo agudo o persistente con éxito,⁴² en tanto el grupo de Emory compara SRL y MMF como tratamientos para proteger riñón con buenos resultados aunque recomiendan precaución con los lípidos cuando se utiliza SRL.⁴³

Se ha demostrado la utilidad de SRL en la prevención de rechazo en forma a los tres y seis meses aunque se previene sobre la presentación de trombosis de la arteria hepática, infecciones y dehiscencia de la herida quirúrgica en algunos pacientes.⁴⁴

EL FUTURO

El FTY-720 se encuentra en estudios de fase II. Se trata de un derivado fenílico de la myriocina que proviene de un hongo: *Isaria sinclairii*. Tiene como principales mecanismos de acción: la reducción en la expresión de integrinas con la subsecuente disminución de los linfocitos T circulantes debido a un fenómeno conocido como "homing" que consiste en el reclutamiento de células T en los ganglios linfáticos y el bazo y que evita, de este modo, la presencia de células inmunocompetentes en la circulación periférica. Un segundo mecanismo de acción es la inducción de apoptosis de células inmunocompetentes al inhibir el paso de ceramida a esfingosina, sin embargo, parece ser el primer mecanismo descrito, el que predomina en los pacientes después de un trasplante hepático.

Este agente actúa de forma sinérgica con la CSA; tiene una biodisponibilidad que alcanza 90% y su vida media es de 108 horas. Su toxicidad puede ser importante a niveles cardíaco, pulmonar y en sistema nervioso central, pero es reversible una vez que se suspende su administración.⁴⁵

REFERENCIAS

1. Schafer DF. Liver transplantation. Looking back, looking forward. In: Transplantation of the liver. Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF (Ed.). Philadelphia: Editorial Lippincott, Williams & Wilkins; 2001, p. 5-34.
2. Starzl TE, Marchiori TL, Von Kaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-76.
3. Starzl TE. History of liver and other splachnic organ transplantation. In: Transplantation of the liver. Busuttil RW, Klintmalm GB (Ed.). Philadelphia: Editorial WB Saunders; 1996, p. 3-22.
4. National Institutes of health consensus development conference statement: liver transplantation, June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; 4: 107S-110S.

5. Neuberger J. Immunosuppressive drugs. In: Transplantation of the liver. Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF (Ed.). Philadelphia: Editorial Lippincott, Williams & Wilkins; 2001, p. 199-209.
6. Wiesner R, Goldstein R, Donovan J, et al. The impact of cyclosporine dose and level on acute rejection and patient graft survival in liver transplant recipients. *Liver Transplant Surg* 1998; 4: 34-41.
7. Dagher L, Burroughs AK. Liver transplantation: prevention and treatment of rejection. In: Evidence Based Gastroenterology and Hepatology. McDonald J, Burroughs A, Feagan B (Ed.). Editorial BMJ Books London; 1999, p. 491-511.
8. Wenger RM. Structures of cyclosporine and its metabolites. *Transplant Proc* 1990; 22: 1104-9.
9. Fruhman DA, Burakoff SJ, Bierer BE. Immunophilins in protein folding and immunosuppression. *FASEB* 1994; 8: 391-400.
10. Diliz HS, Olivera MA, Kershenovich D, Mercado MA, Orozco H. Change of conventional cyclosporine to neoral cyclosporine formulation in long-term liver transplant patients. *Transplant Proc* 1996; 28: 3348-50.
11. Calne RY, White DJ. The use of cyclosporin A in clinical organ grafting. *Ann Surg* 1982; 196: 330-7.
12. Keown PA. Molecular and clinical therapeutics of cyclosporine in transplantation. In: Immunosuppression in transplantation. Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ (Ed.). USA: Editorial Blackwell Science Malden; 1999, p. 1-12.
13. Herbert MF, Davis CL, Limaye AP, Kowdley KV, Carithers RL Jr. Liver transplantation: long-term post-transplant management. In: Transplantation of the liver. Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF (Ed.). Philadelphia: Editorial Lippincott, Williams & Wilkins; 2001, p. 392-404.
14. Simposio Satélite de la International Liver Transplantation Society (ILTS) auspiciado por Novartis pharmaceutical and Toronto University. Cyclosporine C2 monitoring: improved patient management, improved results. Exposición en ILTS annual meeting Chicago 11 Junio 2002.
15. Levy G, Villamil F, Samuel D, et al. Results of a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in the novo liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1632-8.
16. Denton MD, Magee C, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 1998; 3: 175-82.
17. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot* 1975; 28: 727-32.
18. Senel F, Kahan BD. New small molecule immunosuppressive agents. In: Immunosuppression in transplantation. Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ (Ed.). USA: Editorial Blackwell Science Malden; 1999, p. 67-84.
19. Kirchner G, Roehle F, Winkler M, Deters M, Kaever V, Meier-Wiedenbach I, Manns M. Steady state pharmacokinetics of RAD (everolimus) in transplant recipients. *Gastroenterology*. Sólo disponible en AOD (CD) DDW 2002, abstract T-1427.
20. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation* 2003; 75: 1710-17.
21. O'Grady JG. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin and early tacrolimus monotherapy. *Liver Transplant* 2004; 17-22.
22. Reding R, Gras J, Sokal E, et al. Steroid-free liver transplantation in children. *Lancet* 2003; 35: 3032-4.
23. Fisher RA, Ham JM, Marcos A, et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1616-21.
24. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2003; 35: 1877-9.
25. Herbert MF, Ascher NL, Lake JR, et al. Four-year follow-up of mycophenolate mofetil for graft rescue in liver allograft recipients. *Transplantation* 1999; 67: 707-12.
26. Vincenti F. Targeting the interleukin-2 receptor in clinical renal transplantation. *Graft* 1999; 2: 56-61.
27. Kirkman RL, Shapiro ME, Carpenter CB, et al. A randomized prospective trial of anti-Tac monoclonal antibody in human renal transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 107-13.
28. Nashan B, Schlitt HJ, Schwinzer R, et al. Immunoprophylaxis with a monoclonal anti-IL-2 receptor antibody in liver transplant patients. *Transplantation* 1996; 61: 546-54.
29. Wilson CH, Brook NR, Gok MA, et al. Prospective randomized trial of the use of Daclizumab in renal transplantation using kidneys from in on heart beating donors. *Ann Transplant* 2004; 9: 29-30.
30. Saxer SB, Jonson AR, Lally AL, Shick L, Katz E. Tacrolimus with steroids withdrawal-Is it the gold standard for immunosuppression in liver transplantation? *Liver Transplant* 2002; 8: (abst) C-9.
31. Innocenti F, Hepp J, Humeres R, et al. Rapid steroid taper and neoral monotherapy in liver transplantation in Chile: A step in the right direction? *Transplant Proc* 2004; 36: 1675-6.
32. Figueras J, Llado L, Xiol X, Vázquez S, Lama C, Ramos E, Ballellas C, Fabregat J, Castellote J, Rafecas A, Casanovas T, Torrá J, Gómez N, Jaurieta E. Preliminary results of a prospective randomized trial of the safety and efficacy of steroid-free immunosuppression after liver transplantation. *Liver Transplant* 2002; 8: (abst) C-34.
33. Kneteman N, Bigman D, Al-Saghiar M, Meeberg G, Shapiro J, Bain V, Ma M, Gutfreund K, Wong W. Liver transplantation with a steroid-free, low toxicity immunosuppressive protocol. *Liver Transplant* 2002; 8: (abst) C-34.
34. Margarit C, Bilbao I, Pou L, Allende H, Hidalgo E, Charco R. Steroid-free immunosuppression with tacrolimus after liver transplantation for hepatitis C viral cirrhosis. *Liver Transplant* 2002; 8: (abst) C-35.
35. Greig P, Lilly L, Scudamore C, et al. Early steroid withdrawal after liver transplantation: the Canadian tacrolimus versus microemulsion cyclosporin A trial: 1-year follow-up. *Liver Transplant* 2003; 9: 587-95.
36. Angelico M, Lionetti R, Manzia TM, Casarelli F, Ciceroni C, Zazza S, Di Paolo D, Tisone G. Complete withdrawal of immunosuppression in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: safety and short-term outcome. *Liver Transplant* 2002; 8: (abst) C-16.
37. Fisher A, Seguel J, De la Torre A, Wilson D, Korogodski M, Koneru B. Basiliximab induction in liver transplantation. *Liver Transplant* 2002; 8: (abst) C-8.
38. Zanolli ML, Greizler AL, Brandao AB, Marroni CA, Cantisani GP. Basiliximab as an induction immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transplant* 2002; 8: (abst) C-8.
39. Olivera MA, López A, Plata JJ, Galindo E, Chan C, Leal-Villalpando P, Mercado MA, Orozco H. Inducing immunosuppression with basiliximab in liver transplantation. *J Hepatol* 2002; 36 (abst) S: 192, 678.
40. Varo E, López A, Tome S, Delgado M, Conde R, Bustamante M, Rivero C, Martínez J, Otero E, Castroagudín J. Use of low-tacrolimus, basiliximab and steroids in liver transplant recipients with postoperative acute renal failure. *Liver Transplant* 2002; 8: (abst) C-7.

41. Pfitzman R, Klupp J, Langrehr JM, Settmacher U, Steinmueller T, Neuhaus R, Neuhaus P. Reduction of calcineurin-inhibitor induced side effects with additional immunosuppression with mycophenolate mofetil after liver transplantation. *Liver Transplant* 2002; 8: (abst) C-7.
42. Langrehr JM, Klupp J, Pfitzman R, Steinmueller T, Settmacher U, Neuhaus P. Rescue therapy with mycophenolate mofetil after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant* 2002; 8: (abst) C-34.
43. Heffron T, Smallwood GA, Davis L, Martínez E, Stieber A. Immunosuppressive protocol for renal sparing: sirolimus vs. mycophenolate. *Liver Transplant* 2002; 8: (abst) C-33.
44. Wiesner R, Klintmalm G, McDiarmid S, Neuhaus P. Sirolimus decreases acute rejection rates in de novo orthotopic liver transplantation recipients. *Liver Transplant* 2002; 8: (abst) C-16.
45. Suzuki S, Enosawa S, Kakefuda T, et al. A novel immunosuppressant, FTY-720, with a unique mechanism of action, induces long-term graft acceptance in rat and dog allotransplantation. *Transplantation* 1996; 61: 200-5.

Reimpresos:

Dr. Marco Antonio Olivera-Martínez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.

Vasco de Quiroga No. 15

14000 México, D.F.

Tel.: 5487-0900. Ext. 2706 o 5655-3008

Fax: 5655-0942