

Avances en inmunosupresión

Dr. Marco A. Olivera Martínez*

* Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia: Dr. Marco A. Olivera Martínez. Departamento de Gastroenterología/Programa de Trasplante Hepático.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.

Tel: (55) 5573-3418. Fax: (55) 5655-0942. Correo electrónico: maoma@quetzal.innsz.mx

RESUMEN. En años recientes, los medicamentos inmunosupresores han evolucionado de forma tal que, en la actualidad, pueden diseñarse esquemas a la medida de cada paciente. La introducción de la biopsia hepática rutinaria en los programas de trasplante logró la detección temprana del rechazo agudo y sentó las bases para la utilización de combinaciones de inmunosupresores para inducir su regresión. La introducción de los inhibidores de la calcineurina marcó la nueva piedra angular en el tratamiento del paciente trasplantado. Otros medicamentos han sido sintetizados para la inhibición específica de la respuesta inflamatoria necesaria para la inducción del rechazo. Todas estas ventajas tienen su contraparte en el aspecto conocido como sobreinmunosupresión. En el presente trabajo se detallan los inmunosupresores disponibles, sus mecanismos de acción, lineamientos para su uso y los efectos colaterales que presentan.

Palabras clave: inmunosupresores, ciclosporina, rechazo, tacrolimus, RAD, esteroides.

INTRODUCCIÓN

Para aquellos pacientes que se ven afectados por enfermedades hepáticas terminales, el trasplante de hígado es, desde hace varias décadas, la opción para tener una buena calidad de vida y ampliar la expectativa de sobrevida. El éxito del trasplante y su adecuada función futura dependen de muchos factores; uno de ellos, quizá entre los más importantes, 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 y 70, la importancia del rechazo del órgano se veía minimizada ante otros problemas como la falla hepática secundaria a isquemia, preservación inadecuada del injerto, pérdida importante de sangre

SUMMARY. In recent years, immunosuppressors have evolved in such a fashion that today we are able to tailor schemes according to patient needs. Introduction of routine percutaneous liver biopsy in transplantation programs achieved early detection of acute rejection and set the basis for combination of immunosuppressors to be used in its treatment and regression. Introduction of calcineurine inhibitors set the new cornerstone in post-transplantation treatment. Other drugs have been synthesized to induce specific inhibition of the inflammatory cascade necessary for development of rejection. All these advantages are shadowed by the possibility of overimmunosuppression. This chapter details the available immunosuppressive drugs, their mechanisms of action, and complications of their usage.

Key words: Immunosuppressors, cyclosporine, rejection, tacrolimus, RAD, steroids.

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

Una vez que estos problemas se solucionaron fue posible observar con más detalle los fenómenos inmunológicos que ocasionan y perpetúan el rechazo del órgano trasplantado y fue también posible el diseño de drogas que actúan en sitios y momentos específicos para prevenir el rechazo del injerto.³

Fue hasta 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 pacientes trasplantados y cuando se presenta dentro de los tres primeros meses después del procedimiento, no conlleva un mal pronóstico. En con-

traste, el rechazo crónico se presenta en aproximadamente 5% de los casos y es una causa importante de pérdida del injerto y de retrasplante.⁴

Con la introducción de la ciclosporina en los primeros años de la década de los 80 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

Actualmente la inmunosupresión incluye drogas que suprimen en forma no específica la respuesta inflamatoria, es por ello que el paciente puede quedar susceptible 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

En la actualidad, 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: 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%).¹⁰

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

En la actualidad no se utiliza la formulación intravenosa 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%) y los niveles sanguíneos alcanzados son más estables que los de la forma no emulsificada y 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 se debe 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 debe 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.^{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 Toronto describió la utilidad de la medición de niveles de CSA dos horas después de su administración (C2) con lo que no se encontró mayor frecuencia de rechazo, pero sí se observó una disminución en la presentación de diabetes, hipercolesterolemia y mejoría en las pruebas de función renal.¹⁴

Tacrolimus (TCR)

Se trata de un derivado macrólido del hongo *Streptomyces tsukubaensis*, previamente (FK-506). Su mecanismo de acción se da a través de 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 sobre CSA.⁷

La biodisponibilidad del TCR a partir del tracto digestivo es 20% (5 al 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.¹⁵

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* y fue desarrollada como un agente antifúngico y posteriormente como agente antineoplásico.¹⁶

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 fosfatidil-inositol-3 cinasa conocida como FRAP por sus siglas en inglés (FK and Rapamycin Binding Protein).¹⁷

Dado que es un fármaco no nefrotóxico, su principal indicación es en 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.^{16,17}

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, produce 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.¹⁸

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. Un grupo especial de pacientes a considerar al decidir la dosis de esteroides, son los pacientes 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 se han propuesto diferentes abordajes: la suspensión temprana de los esteroides o la utilización de esquemas carentes de ellos.^{2,3,5,7}

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 y así disminuye las respuestas inmunes humoral y celular, ello lo hace un agente que puede resultar de gran utilidad en el tratamiento del rechazo crónico. Una ventaja que presenta el MMF 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 digestivo) 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 porque carece de nefrotoxicidad.¹⁹

Los efectos colaterales más importantes del MMF son digestivos: náusea, vómito y dolor abdominal tipo "calambre".²⁰

ANTICUERPOS ANTIRRECEPTOR DE IL-2 (ANTI CD25)

Estos anticuerpos tienen 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 usan en la etapa de inducción.^{21,22}

Existen dos agentes: daclizumab (DZB) y basiliximab (BXB), los dos de utilización parenteral y tienen como principal ventaja sobre los anticuerpos monoclonales OKT 3, que no producen edema agudo pulmonar y sensibilización porque OKT3 son de origen murino. Estos medicamentos carecen de nefrotoxicidad, por lo que se pueden utilizar en pacientes con daño renal.²³ La comodidad en la administración de las dosis es otro factor a favor de estos medicamentos porque se utilizan durante la fase anhepática del trasplante y posteriormente al día cinco postoperatorio.

TENDENCIAS ACTUALES A NIVEL MUNDIAL (2003)

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.²⁴

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, los dos grupos muestran igual proporción de rechazo agudo con sobrevida a seis meses de 95%; concluyen que esquemas sin esteroides se pueden usar sin incrementar los efectos colaterales o los episodios de rechazo.²⁵

La Universidad de Edmonton reporta sobrevida 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.²⁶

Uno de los grupos más susceptibles a recurrencia de la enfermedad relacionada con la inmunosupresión son los pacientes con hepatitis crónica por virus C (HCV). El grupo de Barcelona sugiere la utilización de monoterapia a base de TCR. Los resultados 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.²⁷

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.²⁸

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.²⁹ 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.³⁰ El grupo mexicano informa un grupo piloto de siete 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 es de 0/7, por lo que concluyen que su utilización es posible sin infecciones oportunistas.³¹

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.³⁴ 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 sobrevivencia del grupo BXB se puede explicar en este estudio debido a que tenían un estatus UNOS/MELD mayor.³²

La utilización de MMF como agente para disminuir la dosis de inhibidores de calcineurina se ha estudiado por el grupo de Berlín en 58 pacientes que utilizaban CSA (N = 14) o TCR (N = 44) en quienes disminuyeron la nefrotoxicidad, neurotoxicidad y hepatotoxicidad.³³

El MMF también se ha utilizado como rescate para rechazo agudo o persistente con éxito,³⁴ 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.³⁵

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.³⁶

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, evitando de este modo la presencia de células inmunocompetentes en la circulación. Un segundo mecanismo de acción es la inducción de apoptosis de células inmunocompetentes al inhibir el paso de ceramida a esfingosina.

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.³⁷

REFERENCIAS

- Schafer DF. Liver transplantation. Looking back, looking forward. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, editors. Transplantation of the liver. Philadelphia, PA, USA: Lippincott, Williams, Wilkins; 2001. p. 5-34.
- Starzl TE, Marchiori TL, Von Kaulla KN et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-76.
- Starzl TE. History of liver and other splachnic organ transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, editors. Transplantation of the liver. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders; 1996. p. 3-22.
- National Institutes of health consensus development conference statement: liver transplantation. *Hepatology* 1984; 4: 107S-110S.
- Neuberger J. Immunosuppressive drugs. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, editors. Transplantation of the liver. Philadelphia, PA, USA: Lippincott, Williams, Wilkins; 2001. p. 199-209.
- 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 Transpl Surg* 1998; 4: 34-41.
- Dagher L, Burroughs AK. Liver transplantation: prevention and treatment of rejection. In: Mc Donald J, Bujorroughs A, Feagan B, editors. Evidence based gastroenterology and hepatology. London: BMJ Books; 1999. p. 491-511.
- Wenger RM. Structures of cyclosporine and its metabolites. *Transpl Proc* 1990; 22: 1104-9.
- Fruhman DA, Burakoff SJ, Bierer BE. Immunophilins in protein folding and immunosuppression. *FASEB* 1994; 8: 391-400.
- Diliz HS, Olivera MA, Kershenovich D, Mercado MA, Orozco H. Change of conventional cyclosporine to neoral cyclosporine formulation in long-term liver transplant patients. *Transpl Proc* 1996; 28: 3348-50.
- Calne RY, White DJ. The use of cyclosporin A in clinical organ grafting. *Ann Surg* 1982; 196: 330-7.
- Keown PA. Molecular and clinical therapeutics of cyclosporine in transplantation. In: Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ editors. Immunosuppression in transplantation. Malden, MA, USA: Blackwell Science; 1999. p. 1-12.
- Herbert MF, Davis CL, Limaye AP, Kowdley KV, Carithers RL Jr. Liver transplantation: long-term post-transplant management. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, editors. Transplantation of the liver. Philadelphia, PA, USA: Lippincott, Williams, Wilkins; 2001. p. 392-404.
- Satellite Symposium. International Liver Transplantation Society (ILTS), Sponsored by Novartis Pharmaceutical and Toronto University. Cyclosporine C2 monitoring: improved patient management, improved results. Presented at the ILTS Annual Meeting, Chicago, IL, USA. June 2002.
- Denton MD, Magee C, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transpl* 1998; 3: 175-82.
- Shegal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot* 1975; 28: 727-32.
- Senel F, Kahan BD. New small molecule immunosuppressive agents. In: Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ. Immunosuppression in transplantation. Malden, MA, USA: Blackwell Science; 1999. p. 67-84.
- Kirchner G, Roechte F, Winkler M, Deters M, Kaever V, Meier-Wiedenbach I, Michael Manns. Steady state pharmacokinetics of RAD (everolimus) in transplant recipients (Abstract T-1427). *Gastroenterology*. Only available on AOD (CD) DDW 2002.
- Fisher RA, Ham JM, Marcos A et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic liver transplantation. *Transpl* 1998; 66: 1616-21.
- Herbert MF, Ascher NL, Lake JR et al. Four-year follow-up of mycophenolate mofetil for graft rescue in liver allograft recipients. *Transpl* 1999; 67: 707-12.
- Vincenti F. Targeting the interleukin-2 receptor in clinical renal transplantation. *Graft* 1999; 2: 56-61.
- Kirkman RL, Shapiro ME, Carpenter CB et al. A randomized prospective trial of anti-Tac monoclonal antibody in human renal transplantation. *Transpl* 1991; 51: 107-113.
- Nashan B, Schlitt HJ, Schwitzer R et al. Immunoprophylaxis with a monoclonal anti-IL-2 receptor antibody in liver transplant patients. *Transpl* 1996; 61: 546-54.
- Saxer SB, Jonson AR, Lally AL, Shick L, Katz E. Tacrolimus with steroids withdrawal- Is it the gold standard for immunosuppression in liver transplantation? (Abstract C-9). *Liver Transpl* 2002; 8.

25. Figueras J, Llado L, Xiol X, Vázquez S, Lama C, Ramos E, Baliellas C, Fabregat J, Castellote J, Rafecas A, Casanovas T, Torrás J, Gómez N, Jaurrieta E. Preliminary results of a prospective randomized trial of the safety and efficacy of steroid-free immunosuppression after liver transplantation (Abstract C-34). *Liver Transpl* 2002; 8.
26. 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 (Abstract C-34). *Liver Transpl* 2002; 8.
27. 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 (Abstract C-35). *Liver Transpl* 2002; 8.
28. 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 (Abstract C-16). *Liver Transpl* 2002; 8.
29. Fisher A, Seguel J, De la Torre A, Wilson D, Korogodski M, Koneru B. Basiliximab induction in liver transplantation (Abstract C-8). *Liver Transpl* 2002; 8.
30. Zanotelli ML, Greizler AL, Brandao AB, Marroni CA, Cantisani GP. Basiliximab as an induction immunosuppression in liver transplantation (Abstract C-8). *Liver Transpl* 2002; 8.
31. Olivera MA, López A, Plata JJ, Galindo E, Chan C, Leal-Villalpando P, Mercado MA, Orozco H. Inducing immunosuppression with basiliximab in liver transplantation (Abstract 678). *J Hepatol* 2002; 36 S: 192.
32. Varo E, López A, Tome S, Delgado M, Conde R, Bustamante M, Rivero C, Martínez J, Otero E, Castroagudin J. Use of low-tacrolimus, basiliximab and steroids in liver transplant recipients with postoperative acute renal failure (Abstract C-7). *Liver Transpl* 2002; 8.
33. 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 (Abstract C-7). *Liver Transpl* 2002; 8.
34. Langrehr JM, Klupp J, Pfitzman R, Steinmueller T, Settmacher U, Neuhaus P. Rescue therapy with mycophenolate mofetil after orthotopic liver transplantation (Abstract C-34). *Liver Transpl* 2002; 8.
35. Heffrojn T, Smallwood GA, Davis L, Martínez E, Stieber A. Immunosuppressive protocol for renal sparing: sirolimus vs. mycophenolate (Abstract C-33.) *Liver Transpl* 2002; 8.
36. Wiesner R, Klintmalm G, McDiarmid S, Neuhaus P. Sirolimus decreases acute rejection rates in *de novo* orthotopic liver btransplantation recipients (Abstract C-16). *Liver Transpl* 2002; 8.
37. 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. *Transpl* 1996; 61: 200-05.