



Nuevas perspectivas del tratamiento inmunosupresor en el trasplante de órganos

B. Sádaba, J. R. Azanza, M. J. Muñoz y I. Gil

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra.

INTRODUCCIÓN

El éxito del trasplante de órganos y su consideración como un tratamiento claramente establecido en algunas indicaciones, se basa en el desarrollo de la terapéutica inmunosupresora, que ha permitido una mejoría sustancial en la supervivencia de los pacientes y de los órganos trasplantados. La introducción de la ciclosporina en el tratamiento inmunosupresor permitió el incremento del número de trasplantes y el éxito de esta práctica. Desde entonces se han producido avances en la terapéutica inmunosupresora, con la incorporación de diferentes fármacos a los corticoides y citostáticos (fundamentalmente azatioprina), pilares iniciales de la inmunosupresión.

La ciclosporina fue el primer fármaco inhibidor de la calcineurina, grupo al que se unió tacrolimus en la década de 1990. Posteriormente se introdujo otro antimetabolito, el ácido micofenólico, y la rapamicina, fármaco que inhibe la molécula mTOR, además de diferentes anticuerpos monoclonales. En la actualidad están apareciendo nuevas moléculas, como everolimus, y se están desarrollando nuevas pautas, que consisten en modificaciones en la sistemática de monitorización de la ciclosporina o en el desarrollo de una formulación de liberación retrasada de ácido micofenólico o de liberación sostenida de tacrolimus, así como la intención de reducir la potencia inmunosupresora y la toxicidad, desarrollándose pautas de retirada de corticoesteroides o de dosis bajas de los anticalcineurínicos.

Hasta la actualidad ha sido fundamental el uso de fármacos inhibidores de la calcineurina, de tal forma que es rara la utilización de una pauta inmunosupresora que no incluya un fármaco de este grupo. Desde los años 80 el fármaco esencial era ci-

closporina, fármaco al que tacrolimus ha ido sustituyendo cada vez con más frecuencia desde su comercialización. Ocurrió lo mismo con azatioprina y micofenolato mofetilo, este último es el que se usa en la mayoría de los trasplantes en la actualidad. La introducción de la rapamicina está siendo más lenta, igual que la introducción de los anticuerpos frente a células T, que se usan sobre todo en el tratamiento de inducción¹.

Todas estas modificaciones han llevado por un lado, a un incremento de la capacidad inmunosupresora de los tratamientos utilizados, dado que la potencia de los nuevos fármacos es superior. Pero por otro a un intento de minimizarla, con la necesidad que se está planteando en muchos foros de reducir las dosis de corticoesteroides, o incluso de eliminarlos de la terapia de mantenimiento y, más tímidamente, en la de inducción.

Parece oportuno por tanto, revisar la situación actual del tratamiento inmunosupresor, evaluando la importancia de las nuevas aportaciones a la terapéutica.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Este grupo terapéutico está formado por ciclosporina A y tacrolimus, ambos ampliamente utilizados en la práctica diaria. Tacrolimus ha sustituido en muchas ocasiones a ciclosporina, como consecuencia de una mejor tolerancia y una eficacia similar. A pesar de que con ambos fármacos el efecto adverso más frecuente es la nefrotoxicidad, tacrolimus presenta una menor incidencia de aparición de hiperlipemia o de hipertensión, y tampoco se ha relacionado con este fármaco la aparición de una serie de alteraciones físicas de indudable importancia psicológica, que sí se han asociado al tratamiento con ciclosporina (hirsutismo, hiperplasia gingival). En cambio tacrolimus induce diabetes con mayor frecuencia. Por tanto, son las condiciones individuales de cada paciente las que aconsejan el uso de uno u otro fármaco².

No se han producido incorporaciones de nuevos agentes en este grupo, aunque si se ha producido una

Correspondencia: Dra. B. Sádaba
Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universitaria de Navarra
Avda. Pío XII s/n
31008 Pamplona
E-mail: bsadaba@unav.es

modificación, que tiene que ver con la rutina de monitorización de ciclosporina.

Monitorización

Inicialmente tanto ciclosporina como tacrolimus, fármacos que no se deben usar en asociación, se monitorizaban midiendo la concentración en sangre total antes de la administración del fármaco, es decir, la concentración valle o mínima. Existen rangos terapéuticos definidos en función del tipo de trasplante y del tiempo postrasplante para este valor de concentración mínima. Pero ya desde el inicio se defendía que era la exposición total a ambos fármacos, exposición que se mide de forma óptima con el parámetro farmacocinético área bajo la curva de concentraciones sanguíneas a lo largo del tiempo (ABC), la que se relacionaba mejor con la evolución de los pacientes, tanto en lo relativo a la prevención de los episodios de rechazo como a la aparición de efectos adversos. Pero el cálculo del ABC es complicado y de un coste elevado, puesto que supone la extracción de varias muestras de sangre en diferentes tiempos durante un intervalo de administración.

En el caso de tacrolimus se observó una buena correlación entre este parámetro de exposición total y el valor de la concentración sanguínea mínima, por lo que ésta es un buen indicador de la eficacia de tacrolimus³. Por tanto está justificado utilizarla como guía para optimizar el tratamiento con tacrolimus.

También se ha utilizado la concentración mínima para controlar y ajustar el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, aunque no es el parámetro que mejor muestra la exposición total al fármaco. En los últimos años se ha intentado mejorar el tratamiento con ciclosporina, postulándose un cambio en la rutina de monitorización. La farmacocinética de este medicamento mejoró sustancialmente con el desarrollo de la microemulsión como vehículo del fármaco, que permitió reducir la variabilidad del proceso de absorción y su dependencia de los ácidos biliares. Además se observaron cambios en la relación de la farmacocinética de ciclosporina con la evolución de estos pacientes, dado que, en trasplante renal, se observó que la aparición de episodios de rechazo no correlacionaba con los valores pre-dosis de ciclosporina en sangre⁴. Como consecuencia se intentaron otras estrategias, midiendo la concentración de ciclosporina en más de una muestra, tras la administración⁵ o calculando áreas bajo la curva en determinados intervalos de tiempo, diferentes al intervalo de administración, fundamentalmente ABC_{0-4h} ⁶. Posteriormente se evaluó la relación de la concentración a las dos horas

(C2), que coincide prácticamente con la concentración máxima (Cmax), con la aparición de episodios de rechazo. Se observó que este valor es el que mejor representaba la exposición total al fármaco, concluyéndose que era el parámetro idóneo para monitorizar y ajustar la dosis de ciclosporina⁷⁻¹⁰. Se ha observado que manejar este fármaco en función de esta nueva pauta de monitorización reduce la toxicidad del fármaco y el riesgo de infradosificar a los pacientes¹¹. Esta concentración muestra mejor correlación con la actividad inhibidora de la calcineurina que el valor pre-dosis¹², ya que es en este momento cuando la inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina es máxima¹³.

La concentración máxima de cualquier fármaco está condicionada, entre otros, por el proceso de absorción, por tanto, es un parámetro que evalúa mejor que la concentración mínima (Cmin) este proceso. La variabilidad de la farmacocinética de la ciclosporina depende en gran medida, de la existencia de diferentes perfiles de absorción, se han descrito patrones de absorción baja, intermedia y alta. En un estudio en el que se evaluó esta circunstancia en 120 trasplantados renales en situación estable, se comprobó que los pacientes que presentaban un perfil de absorción bajo (12,5% de los pacientes), tenían valores de concentración a las 12 horas superiores al resto de pacientes, aunque el ABC total era menor. En cambio, no se observaron diferencias en la dosis diaria administrada. Los pacientes con una absorción alta (13,3% de los pacientes) mostraban valores a las 12 horas más bajos, aunque el ABC era similar al observado en los que presentaban un perfil de absorción intermedia (74,2% de los pacientes). En todos estos casos, la concentración a las dos horas describía mejor la condición del paciente y la exposición total al inmunosupresor⁷.

Estos resultados corroboran que el tratamiento con ciclosporina puede controlarse mejor con la monitorización a las dos horas de la administración del fármaco, pero también obligan a la prudencia, puesto que no en todos los pacientes este valor coincide con la concentración máxima. Por eso, y, tal como estableció un consenso internacional sobre monitorización de este fármaco en el año 2002, sería necesario conocer el perfil de absorción en cada paciente. Este consenso establece que es necesario determinar el parámetro ABC_{0-4h} en el postrasplante inmediato, para conocer el perfil del proceso de absorción, de forma que en los pacientes que absorben menos, deberán evaluarse muestras adicionales a la C2 para definir si se trata realmente de pacientes que absorben poco o si el problema es que lo hacen más lentamente. En los pacientes que absorben este fármaco más lentamente, el valor de C2 no coincide con la con-

centración máxima, y por tanto, utilizarlo en la monitorización puede dar lugar a decisiones de modificación de dosis inadecuadas. En estos pacientes las modificaciones de dosis deben efectuarse en función del ABC¹⁴.

Considerando que la C2 y el ABC_{0-4h} sean los mejores indicadores de la capacidad inmunosupresora de ciclosporina, es posible incrementar los valores de estos parámetros de forma sistemática, bastaría con administrar la dosis total diaria de ciclosporina en una única administración diaria, y no fraccionada en dos. De esta forma será mayor la concentración máxima y también lo será el ABC de las 4 primeras horas. La comparación con la utilización de la misma dosis total en dos fracciones, cada 12 horas, se estudió en un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyeron 54 pacientes que recibieron un trasplante renal. Como cabía esperar, los valores de C2 eran superiores en la administración única diaria, que también presentaba valores de C0 inferiores. La administración única proporcionaba también valores de ABC_{0-4h} superiores. No se observaron diferencias en la supervivencia ni en la incidencia de episodios de rechazo en el primer año¹⁵.

En la fase de mantenimiento, los datos preliminares también defienden la utilidad de C2, aunque todavía se necesitan una confirmación más amplia¹⁴⁻¹⁶. Algunos autores no encuentran ninguna relación entre los valores de C2 y el deterioro de la función renal en pacientes que han recibido un trasplante renal a partir del primer año¹⁷, en cambio otros observan que el cambio de estrategia de monitorización supone una reducción importante de la dosis de ciclosporina, de un 40%, con una significativa mejoría de la función renal¹⁸.

En la actualidad quedan todavía por aclarar muchos aspectos, dado que hay circunstancias que modifican el proceso de absorción que deben estudiarse, como también la influencia de otras medicaciones o los resultados a largo plazo con esta nueva estrategia de monitorización, incluso quedan por definir los rangos terapéuticos en diferentes tipos de trasplantes¹⁹. Además, algunos autores han señalado que la monitorización de ciclosporina con el valor de la C2 implica la utilización de dosis más altas, al menos en los primeros seis meses postrasplante, lo cual deberá ser evaluado en relación con la toxicidad del fármaco o de una mayor incidencia de infecciones²⁰.

Formulación de liberación sostenida de tacrolimus

Se encuentra en investigación una nueva formulación galénica de liberación sostenida de tacrolimus

(MR4) First y Fitzsimmons^{21,22} muestran los únicos datos disponibles en la literatura sobre esta nueva presentación galénica. Se han llevado a cabo tres estudios en EE.UU. y otros dos en Europa, sobre la farmacocinética de este preparado en unos 100 voluntarios sanos, comparándolo con la formulación comercializada de tacrolimus, de liberación rápida. Los estudios americanos, en los que se compararon tres dosis únicas distintas de tacrolimus (tres cápsulas de 0,5 mg, 1 mg y 5 mg) mostraron que tras la administración de MR-4, se obtenían valores de concentración máxima inferiores aunque la biodisponibilidad era similar a la formulación de referencia. En los estudios europeos se estudió la bioequivalencia en dosis múltiple, administrando la misma dosis diaria de ambas formulaciones, Prograf[®] cada 12 horas y MR-4 una vez al día, durante 10 días a voluntarios sanos. Los estudios fueron cruzados, de forma que cada voluntario recibió tratamiento durante 10 días con cada una de las formulaciones, estableciendo entre ambos tratamientos un período de lavado de dos semanas. En un estudio se evaluó una dosis diaria de 2 mg, en el otro 4 mg al día. En ambos estudios se observó equivalencia en el ABC_{0-24h} y en la concentración mínima, mientras que la concentración máxima fue inferior en el caso de la formulación de liberación sostenida.

La tabla I muestra los intervalos de confianza del 90% del cociente entre diferentes parámetros de tacrolimus obtenidos con MR-4 y los observados con Prograf[®] en diferentes tipos de pacientes, después de administrar la misma dosis diaria de ambas formulaciones de tacrolimus. En estos pacientes, entre 18 y 65 años de edad, que habían recibido un trasplante al menos 6 meses antes, en tratamiento con una dosis estable de Prograf[®], se realizó la sustitución por MR-4, a la misma dosis. Estos pacientes presentaban una función renal estable y no podían recibir medicación concomitante que pudiera modificar la farmacocinética de tacrolimus. La tolerancia de ambos preparados fue similar.

La correlación entre la concentración mínima y el ABC mejoró con MR-4 en los pacientes trasplantados renales, de forma que el día 7 de tratamiento con Prograf[®] el valor del coeficiente de correlación era de

Tabla I. Estudio de bioequivalencia farmacocinética entre MR-4 y Prograf[®]. Intervalos de confianza del 90%^{21,22}

	n	AUC _{0-24h}	Cmin
Trasplante renal	70	0,91-0,99	0,82-0,91
Trasplante hepático	70	0,85-0,92	-

AUC: área bajo la curva de concentraciones sanguíneas en 24 horas.
Cmin: concentración mínima.

Tabla II. Parámetros farmacocinéticos de ácido micofenólico tras la administración de micofenolato de mofetilo y de micofenolato sódico (datos obtenidos de las fichas técnicas de ambos productos)

	oral	n	tmax	Cmax	AUC
Cellcept®					
Voluntarios sanos	1 g	129	0,8 ± 0,36	24,5 ± 9,5	63,9 ± 16,2
Adultos TxRn	1 g < 40 días	25	1,31 ± 0,76	8,16 ± 4,83	27,3 ± 15
	1,5 g < 40 días	27	1,21 ± 0,81	13,5 ± 8,18	38,4 ± 15,4
	1 g > 3 meses	23	0,9 ± 0,24	24,1 ± 12,1	65,3 ± 35,4
Adultos Tx C	1,5 g inicio	11	1,8 ± 1,3	11,5 ± 6,8	27,3 ± 15
	1,5 g > 6 meses	52	1,1 ± 0,7	20 ± 9,4	54,1 ± 20,4
Adultos Tx Hp	1,5 g inicio	20	1,15 ± 0,5	13,1 ± 6,67	29,2 ± 11,9
	1,5 g > 6 meses	6	1,54 ± 0,5	19,3 ± 11,7	49,3 ± 14,8
	variabilidad CV medio y rango			53,3 (38,8-60,6)	42,3 (25,4-54,9)
Myfortic®					
Adulto TxRn	720 mg 6 días	10	2 (1,5-3)	37 ± 13,3	67,9 ± 20,3
	720 mg 28 días	36	2,5 (1,5-8)	31,2 ± 18,1	71,2 ± 26,3
	720 mg 2 semanas	12	1,8 (1-5,3)	15 ± 10,7	28,6 ± 11,5
	720 mg 3 meses	12	2 (0,5-2,5)	26,2 ± 12,7	52,3 ± 17,4
	720 mg 6 meses	12	2 (0,3)	24,1 ± 9,6	57,2 ± 15,3
	variabilidad CV medio y rango			50,7 (35,9-71,3)	33,4 (26,7-40,2)

Tx: trasplante; Rn: renal; C: cardíaco; Hp: hepático; CV: coeficiente de variación; n = número de pacientes; tmax: tiempo en que se alcanza la concentración máxima; Cmax: concentración máxima; AUC: área bajo la curva de concentraciones sanguíneas.

0,87 y el día 7 de tratamiento con MR-4 era de 0,93. En el trasplante hepático la correlación era similar con ambos preparados, con un coeficiente de correlación de 0,93.

El desarrollo de esta formulación pretende mejorar el cumplimiento terapéutico en estos pacientes, que habitualmente requieren politerapia, pasando a administrar tacrolimus en una sola administración diaria, en vez de las dos administraciones que se requieren actualmente. La sistemática de monitorización, en función de los resultados, debería mantenerse tal como se realiza en la actualidad, con el valor de la concentración mínima.

Según los conceptos básicos en farmacología, dos formulaciones bioequivalentes en su farmacocinética deberán ser equivalentes en su farmacodinamia. Los estudios señalados muestran valores similares, cumpliendo los criterios de bioequivalencia establecidos por las agencias reguladoras en los parámetros ABC_{0-24h} y concentración mínima, pero con los pocos datos con los que contamos, queda claro que no existe bioequivalencia en el parámetro concentración máxima. No hay ningún dato respecto a la tmax. Por tanto, es posible que en un fármaco inmunosupresor no sea suficiente con esta bioequivalencia en ABC_{0-24h} y Cmin, sino que haya que esperar resultados clínicos sobre eficacia y tolerancia, para poder conocer la trascendencia de las diferencias farmacocinéticas entre ambos preparados.

Monoterapia con inhibidores de la calcineurina

Se han publicado resultados de la evolución de 67 pacientes que han recibido un trasplante de hígado, tratados con monoterapia con estos fármacos desde el inicio. Después de cuatro años el 87% de los pacientes que recibieron tacrolimus permanecían con este fármaco en monoterapia, la cifra ascendía al 70% cuando se utilizaba ciclosporina. En estos pacientes se utilizaron dosis estándar de ambos inmunosupresores, 0,1 mg/kg/día de tacrolimus y 10 mg/kg/día de ciclosporina. Los intentos para utilizar esta pauta en pacientes trasplantados estables obtuvieron resultados similares²³. En cualquier caso son resultados preliminares, que requieren estudios a largo plazo, con mayor número de pacientes.

ANTIMETABOLITOS

En este amplio grupo terapéutico, los fármacos más utilizados en inmunosupresión en pacientes trasplantados han sido azatioprina y ácido micofenólico. Como ya se ha comentado, es este último fármaco el que en la actualidad se usa de forma mayoritaria como parte del tratamiento inmunosupresor. Tampoco en este grupo se ha producido ninguna incorporación de mo-

Tabla III. Estudio cruzado de bioequivalencia de dos formulaciones de ácido micofenólico en pacientes trasplantados renales²⁸

Parámetros farmacocinéticos	Cellcept (1 g) Media (± DE)	Myfortic® (640 mg) Media (± DE)	IC 90%	Myfortic® (720 mg) Media (± DE)	IC 90%
AUC _{0-∞} (mg × h/L)	63,7 ± 15,3	60,7 ± 15,2	87-104	66,5 ± 22,6	91-109
Cmax (mg/L)	30,1 ± 14,2	30,2 ± 12,3	71-140	26,1 ± 12,3	57-112
tmax (h) ¹	0,75	2	–	2	–

tmax: tiempo en que se alcanza la concentración máxima; Cmax: concentración máxima; AUC: área bajo la curva de concentraciones sanguíneas; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; 1: mediana.

léculas nuevas, pero sí el desarrollo de una nueva formulación galénica del ácido micofenólico.

El ácido micofenólico (MPA) es el principio activo inmunosupresor, administrado hasta ahora en forma de micofenolato de mofetilo (MMF). La nueva formulación de ácido micofenólico es una sal sódica con una cubierta entérica gastro-resistente (EC-MPS), que libera el fármaco a pH superior a 7, denominada comercialmente Myfortic®. El desarrollo de esta nueva formulación tiene como objetivo retrasar la absorción de ácido micofenólico, de forma que se produzca la liberación/absorción en el intestino y no en el estómago²⁴, para de este modo intentar reducir la incidencia de los efectos adversos gastrointestinales. Este argumento es similar al utilizado con los antiinflamatorios no esteroideos: administrar formulaciones gastroresistentes que liberen el principio activo en el intestino delgado²⁵.

Ambos preparados liberan en el organismo ácido micofenólico, el principio activo con capacidad inmunosupresora y por consiguiente, tanto Myfortic® (sal sódica) como Cellcept®, (micofenolato de mofetilo), son dos formas galénicas del mismo principio activo²⁶.

Las diferencias galénicas condicionan que el peso molecular del compuesto final sea diferente, de forma que se ha considerado que 1 g de micofenolato de mofetilo es equivalente en principio activo a 720 mg de micofenolato sódico.

Las diferencias entre ambas formulaciones se concretan en sus características farmacocinéticas, ya que al pretendido retraso en la absorción como consecuencia de la cubierta gastroresistente, se añaden, según se comenta en las fichas técnicas, diferencias en la biodisponibilidad de MPA: con Cellcept® es de un 94%, mientras que con Myfortic® es del 72%. En la tabla II se describen los parámetros farmacocinéticos más importantes de ácido micofenólico obtenidos con ambas formulaciones, según se recoge en la ficha técnica de cada uno de ellos.

Para comparar la farmacocinética de ambos preparados se llevó a cabo un estudio de bioequivalencia, aleatorizado, cruzado, de tres vías en 24 pa-

cientes trasplantados renales, en tratamiento de mantenimiento estable con ciclosporina. Este estudio se diseñó de acuerdo con la metodología que las autoridades reguladoras han establecido para la evaluación de la bioequivalencia entre dos formulaciones galénicas. En un estudio de este tipo se administran las formulaciones que se pretenden evaluar a los mismos pacientes, en las mismas condiciones, con un tiempo suficiente entre las administraciones para que se haya eliminado el fármaco. Tras la administración de cada una de las formulaciones, cuyo orden se aleatoriza, se extraen muestras de sangre en diferentes tiempos para evaluar la farmacocinética con cada uno de los preparados. Para que dos productos sean considerados bioequivalentes se requiere que el intervalo de confianza del 90% para el cociente entre las medias de las dos formulaciones (ABC y Cmax) se encuentre dentro del intervalo entre el 80% y el 125% (el intervalo es irregular puesto que el cálculo se realiza con los datos transformados logarítmicamente). En el análisis de la tmax se evalúan las diferencias entre las formulaciones en estudio, de tal forma que el intervalo de confianza calculado para las diferencias no debe superar el ± 20%²⁷.

En el estudio con Myfortic® y Cellcept®, 24 pacientes recibieron uno de los tres tratamientos siguientes en dosis única en cada uno de los períodos del estudio: 640 mg de EC-MPS, 720 mg de EC-MPS ó 1 g de MMF. Los resultados obtenidos, que se exponen en la tabla III, muestran que tanto la administración de 640 mg como 720 mg de EC-MPS producen valores de ABC_{0-∞} similares a la administración de 1 g de MMF, cumpliendo en este parámetro los criterios de bioequivalencia. En cambio, los valores de Cmax y de tmax son diferentes. El cociente entre la Cmax media obtenida con EC-MPS y la observada tras la administración de MMF es de 1,003, pero el intervalo de confianza es más amplio de lo aceptable. Esto supone que existe una gran variabilidad entre los valores de Cmax observados con cada una de las formulacio-

nes, puesto que el cociente EC-MPS/MMF oscila en el 90% de los pacientes entre 0,71 y 1,4, valores fuera del rango aceptable de 0,8-1,25. Por tanto, y siguiendo la metodología establecida por las Agencias Regulatorias (EMA) no podemos considerar que ambas formulaciones sean bioequivalentes, y ello supone en la práctica que no puedan considerarse como formulaciones intercambiables. Queda por aclarar la repercusión clínica de esta diferencia en la Cmax. Este estudio además ofrece datos que necesitan una evaluación posterior, dado que las diferencias en la dosis administrada, 640 mg y 720 mg, producen parámetros similares, con curvas plasmáticas superponibles a primera vista, lo que en principio no resulta muy congruente²⁸.

Otro aspecto que sorprende es que los valores de los parámetros farmacocinéticos de este estudio cruzado son bastante diferentes a los observados en un estudio doble ciego, paralelo, en el que se incluyeron 424 pacientes que recibieron un trasplante renal *de novo*. El resto de la inmunosupresión consistía en la administración de ciclosporina y prednisona. En 48 de estos pacientes se realizó un estudio farmacocinético de ácido micofenólico los días 14, 90 y 180 del seguimiento, mostrando los parámetros que aparecen en la tabla IV²⁹. En este estudio se observan valores de ABC un 32% superiores con EC-MPS, de media. También los valores de Cmax se encuentran por encima de los observados con MMF. En este estudio no se evaluó la bioequivalencia entre ambas formulaciones, no hay datos de variabilidad, aunque se comenta que fue la misma. A pesar de estas diferencias en la farmacocinética, el estudio, cuyo objetivo principal era la eficacia, no encontró diferencias a los seis meses después del trasplante ni en eficacia ni en tolerancia.

En otro estudio se incluyeron 423 pacientes que recibieron un trasplante renal, a los que se les indicó tratamiento inmunosupresor con tres fármacos: ciclosporina, esteroides y, de forma aleatoria, uno de los dos preparados de ácido micofenólico: 720 mg/día de Myfortic® ó 1 g/día de Cellcept®. Un 70,9% de los pacientes tratados con Myfortic® (n = 151) y un 75,2% de los tratados con Cellcept® (n = 158) completaron el estudio, que tuvo una duración de un año. Las retiradas se produjeron sobre todo en los primeros seis meses, sin que se observaran diferencias entre los dos preparados en las causas que las motivaron. La incidencia de la variable combinada rechazo agudo en la biopsia, pérdida del injerto o muerte fue de 26,3% con Myfortic® y 28,1% con Cellcept®. La incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales a los 12 meses fue similar, afectó al tracto superior (desde esófago a duodeno) en un 53,5% y un 54,3% de los casos, respecti-

Tabla IV. Estudio comparativo de la farmacocinética de ácido micofenólico, paralelo, en trasplantados renales²⁹

Días de tratamiento	AUC MPA (% AUC > 30 mg × h/l)			Cmax (mg/l)		
	14	90	180	14	90	180
EC-MPS (720 mg)	29,1 (55)	50,7 (86)	55,7 (100)	13,9	24,6	23
MMF (1 g)	23,3 (15)	39,1 (76)	37,2 (72)	11,6	17,9	18,6

Cmax: concentración máxima; AUC: área bajo la curva de concentraciones sanguíneas; MPA: ácido micofenólico; EC-MPS: micofenolato sódico; MMF: micofenolato mofetilo.

vamente, mientras que la incidencia de alteraciones del tracto gastrointestinal no superior (boca, resto del intestino o localización indeterminada) fue del 68,5% con Myfortic® y 68,1% con Cellcept®³⁰. Esta eficacia fue similar tanto en las evaluaciones efectuadas a los 6³¹ y a los 12 meses³⁰. En este estudio se observó una incidencia de alteraciones gastrointestinales similares, incluidas las subpoblaciones de ancianos o diabéticos²⁴.

Un nuevo estudio se llevó a cabo en 322 pacientes en tratamiento estable con ciclosporina y 1 g/día de micofenolato mofetilo. Estos pacientes fueron aleatorizados a seguir con la misma pauta inmunosupresora o cambiar el MMF por 720 mg/día de Myfortic®. En este estudio la eficacia fue un objetivo secundario, puesto que estaba diseñado para comparar la seguridad de ambas formulaciones. No se observaron diferencias en eficacia, observándose en los 12 meses de duración del estudio una incidencia de rechazo agudo, pérdida del injerto o muerte del 2,5% Myfortic® y del 6,1% con Cellcept®. La incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales a los 12 meses fue similar, un 29,6% con Myfortic® y un 24,5% con Cellcept®³².

A la ausencia de diferencias clínicas en la eficacia y en la tolerancia se añaden las conclusiones de los estudios realizados en animales sobre los efectos del ácido micofenólico en el tracto gastrointestinal. Las alteraciones inducidas por el MPA afectan fundamentalmente al intestino delgado y colon, tal como se ha observado en estudios en perros, en los que se objetivó un aumento de la apoptosis y enteritis y colitis focal a lo largo de todo el intestino, sin diferencias respecto a la formulación utilizada³³. En ratas se observaron alteraciones similares (atrofia de las vellosidades) con ambas formulaciones cuando se usaron dosis de 20-30 mg/kg/día, aunque a las dosis más bajas (10-20 mg/kg/día) la incidencia fue superior con MMF³⁴.

En ensayos clínicos dirigidos a evaluar las diferencias en tolerancia de ambos compuestos, las conclusiones mostraron que no existían tales diferencias ni en los pacientes que recibían un trasplante *de novo*²⁹ ni en los que se sustituyó MMF por EC-MPS en la fase de mantenimiento^{35,36}. En este último estudio se concluyó que aunque no hay diferencias en la incidencia de efectos adversos, si las hay en la gravedad de los mismos, mayor en el caso de MMF. En los estudios de eficacia, tampoco se observaron diferencias en la tolerancia³⁰.

Los resultados *preliminares* de otro estudio de conversión de Cellcept® a Myfortic® muestran en cambio resultados diferentes: entre los 8 pacientes en los que se usaron dosis más altas en relación con las que recibían de MMF (1,44 g/día vs 1,25 g/día), únicamente un paciente necesitó reducir la dosis debido a la aparición de diarrea. En el resto de pacientes, que recibieron dosis equimolares a las previas, se describieron efectos adversos gastrointestinales en el 19,4% de los casos, un 10,8% de afectación del tracto gastrointestinal superior y un 5,4% de diarrea³⁷. En cualquier caso, este estudio debe evaluarse con precaución, hasta no tener los datos finales. Además, no se cita la incidencia previa de efectos adversos con Cellcept®.

La monitorización no es una práctica de rutina en los pacientes que reciben tratamiento con ácido micofenólico, a pesar de que en diferentes comunicaciones se recomienda su uso para mejorar el manejo de este fármaco en función de la correlación observada entre las concentraciones plasmáticas predosis o el ABC y la eficacia y toxicidad^{38,39}. Muchos autores consideran que todavía queda por investigar con más profundidad la utilidad de la monitorización⁴⁰⁻⁴⁴. Ninguno de los estudios realizados con Myfortic® ha evaluado el interés de la monitorización, por tanto, es otro aspecto que queda pendiente de análisis.

Hasta el momento actual la revisión de los datos de todos los estudios comentados refleja que las formulaciones Cellcept® y Myfortic® no son exactamente intercambiables puesto que no son bioequivalentes considerando su comportamiento farmacocinético. Queda por aclarar todavía la causa de las diferencias farmacocinéticas observadas entre diferentes estudios, la repercusión que las diferencias entre formulaciones tendrán en la evolución clínica de los pacientes y la incidencia real de acontecimientos adversos gastrointestinales y de su gravedad con Myfortic®, así como su relevancia clínica. En cualquier caso, parece evidente que no existen diferencias con significación clínica en la incidencia ni en la gravedad de los efectos adversos gastrointestinales por lo que aparentemente no se

han cumplido los objetivos iniciales que motivaron su desarrollo. Esta característica unida a la ausencia de bioequivalencia farmacocinética puede complicar el establecimiento de criterios en la prescripción de esta nueva formulación.

Monoterapia con antimetabolitos

Al igual que lo comentado con los inhibidores de la calcineurina, se están publicando resultados de monoterapia con micofenolato mofetilo en pacientes que recibieron un trasplante hepático. En un grupo de 50 pacientes con trasplante hepático, se realizó la sustitución del inhibidor de la calcineurina, que recibían en monoterapia, por micofenolato mofetilo, como consecuencia de la presencia de efectos adversos. La sustitución del tratamiento se realizó paulatinamente, de forma que la suspensión definitiva del inhibidor de la calcineurina se produjo a los cinco meses de la inclusión de micofenolato mofetilo en el tratamiento. Después de un año de seguimiento, el 78% de los pacientes permanecían con este fármaco en monoterapia⁴⁵. En otro estudio retrospectivo sobre 16 pacientes que se encontraban en tratamiento con micofenolato mofetilo como único inmunosupresor, los resultados no han sido tal alentadores⁴⁶. Son por tanto resultados preliminares que deberán ser evaluados con estudios posteriores, antes de concluir sobre qué pacientes son los candidatos a esta pauta de tratamiento.

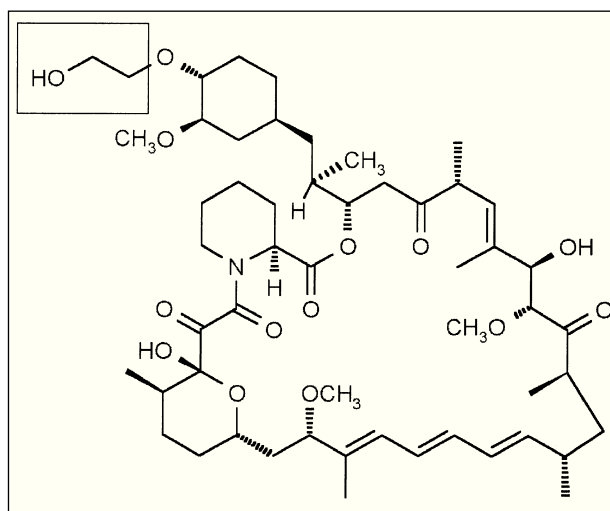


Fig. 1.—Estructura química de everolimus, derivado de sirolimus del que se diferencia en el radical 40-O-(2-hidroxiethyl)-, señalado en el recuadro.

INHIBIDORES DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

Repamicina o sirolimus y su derivado everolimus, son los fármacos que componen este grupo de inmunosupresores.

Sirolimus es un fármaco que se está consolidando en la terapia inmunosupresora en el trasplante de órganos, como consecuencia de su menor toxicidad renal, en relación a la observada con los inhibidores de la calcineurina^{47,48}. Pero se trata de un fármaco no exento de problemas (hipercoagulabilidad, hiperlipidemia, edemas, dermatitis, úlceras orales, dolor articular, afectación pleural...), que en muchos casos obligan a una modificación de la pauta inmunosupresora^{49,50}. La novedad respecto a este fármaco, además de un mejor conocimiento del perfil de efectos adversos asociados a su uso, es el cambio en la técnica de monitorización. Recientemente se ha incorporado la posibilidad de determinar las concentraciones de sirolimus en sangre mediante una nueva técnica, más rápida que la cromatografía, con resultados comparables. Esta técnica permite una monitorización más estrecha de este fármaco, lo cual mejorará claramente su manejo en la práctica clínica diaria⁵¹.

Everolimus es un derivado semisintético de rapamicina (fig. 1), desarrollando para la prevención del rechazo agudo y crónico en pacientes receptores de trasplante renal o cardíaco. Everolimus inhibe la proliferación celular tanto de células T como B y no hematopoyéticas (músculo liso vascular). Everolimus se une a la inmunofilina FKBP12, la misma molécula a la que se unen rapamicina y tacrolimus. El complejo formado se une a la cinasa FRAP, de forma que se crea un complejo FKBP12-FRAP-everolimus, que detiene el ciclo celular en el estadio G1⁵².

Farmacocinética

Un resumen de las características farmacocinéticas de everolimus se muestra en la tabla V. Entre ellas destaca que se absorbe rápidamente por vía oral, de forma que se alcanza la concentración máxima transcurridas entre una y dos horas después de su administración. No se modifica la absorción cuando se administra a través de una sonda nasogástrica o duodenal⁵³.

La administración de una comida rica en grasas asociada a 2 mg de everolimus redujo de forma importante la biodisponibilidad del inmunosupresor en voluntarios sanos, un 16% en dosis única y un 21% en dosis múltiple. La concentración máxima sufrió una reducción mayor, 60% y 53% respectivamente, y se observó más tarde en el tiempo (tabla VI). Por tanto, es necesario tener en cuenta este aspecto a la hora de administrar el medicamento. Es especialmente importante que el paciente tome esta medicación siempre de la misma forma, o bien con la comida, o siempre en ayunas, de manera que no se añada este factor a la variabilidad propia de la farmacocinética de everolimus, dado que puede tener repercusiones importantes en la evolución de los pacientes⁵⁴.

La presencia de un tubo T biliar en pacientes que han recibido un trasplante hepático condiciona que las concentraciones sanguíneas máximas sean más bajas, pero no modifica la exposición total, medida por el ABC⁵³.

En pacientes trasplantados se ha observado una farmacocinética lineal hasta 15 mg en dosis única y entre 0,5 y 2 mg dos veces al día en dosis múltiple, de forma que las concentraciones aumentan de forma proporcional a la dosis⁵⁵. Esto se traduce en que se pueden realizar ajustes de la dosis de forma proporcional en función de los valores de concentraciones observadas. El equilibrio farmacocinético se

Tabla V. Parámetros farmacocinéticos de everolimus tras la administración en pacientes que habían recibido un trasplante renal^{60, 87-88}

n	duración	mg/día	Cmax (ng/ml)	tmax (h)	AUC (ngxh/ml)	Cmin (ng/ml)	t½ (h)
25	1 mes	0,75	8,3 ± 3,4	2 ± 0,3	67 ± 26	1,4 ± 0,7	19,2 ± 3
		2,5	33 ± 12	1,8 ± 0,8	211 ± 83	4,4 ± 2	18,1 ± 7,6
101	1 semana	0,5/12 h	5 ± 2,9	2 (-5)	34 ± 23	1,5 ± 1,8	-
		1/12 h	11,6 ± 4,4	2 (1-5)	81 ± 34	4,7 ± 2,6	-
		2/12 h	21,9 ± 10,5	2 (1-8)	164 ± 78	9,5 ± 5,2	-
705	6 meses	0,75/12 h	10,7 ± 4,3	1 (1-5)	76 ± 31	4,6 ± 2	-
		1,5/12 h	21,1 ± 8,9	1 (1-5)	138 ± 55	8,2 ± 4,1	-

tmax: tiempo en que se alcanza la concentración máxima; Cmax: concentración máxima; AUC: área bajo la curva de concentraciones sanguíneas; Cmin: concentración mínima; t½: semivida de eliminación; n: número de pacientes.

Tabla VI. Parámetros farmacocinéticos de everolimus en ayunas, tras alimentos⁵⁴ y en relación con la administración de ciclosporina⁶⁰

	Voluntarios sanos				Trasplantados renales	
	Dosis única		Dosis múltiple		Dosis única	
	Ayunas	Alimentos	Ayunas	Alimentos	Sin ciclosporina	Con ciclosporina
t _{max}	0,5 (0,5-2)	2 (0,5-6)	1 (1-1,5)	2,8 (0,8-4,5)	1 (0,5-1)	1 (0,6-2,5)
C _{max} (ng/ml)	17,9 ± 5,9	7,1 ± 2	54,5 ± 15,1	27,2 ± 14,3	11,6 ± 3,3	20,5 ± 3,5
AUC _{0-∞} (ngxhml)	122 ± 52	97 ± 19	447 ± 193	378 ± 235	74 ± 26	193 ± 47
t _{1/2} (h)	31,5 ± 6,4	30,5 ± 4,9	18,6 ± 8,1	15,8 ± 9,8	25,2 ± 8,2	29 ± 4,6

t_{max}: tiempo en que se alcanza la concentración máxima; C_{max}: concentración máxima; AUC: área bajo la curva de concentraciones sanguíneas; t_{1/2}: semivida de eliminación.

observa después de 4 días de tratamiento, alcanzándose valores de concentraciones tres veces superiores a los obtenidos con una dosis única⁵⁶. Por tanto, cualquier medición de las concentraciones antes de estos cuatro días debe evaluarse con precaución si de ellas se desprende la necesidad de realizar una modificación de la dosis. En estos primeros cuatro días no puede utilizarse la regla de la proporcionalidad, puesto que hasta que no se alcanza el equilibrio los valores de las concentraciones se van incrementando hasta su valor máximo, que se observa a los cuatro días. Por tanto, los incrementos de dosis deben ser menores a lo que la proporcionalidad aconseja, y si se realizan de forma proporcional, habrá que vigilar las concentraciones porque será necesario reducir la dosis después de unos días.

Everolimus es sustrato de las isoenzimas CYP3A4, 3A5 y 2C8 y de la glicoproteína P. Se metaboliza a diferentes compuestos, se han identificado once metabolitos diferentes, principalmente por hidroxilación y demetilación. Se eliminan preferentemente con las heces en un 80% y únicamente en un 2% por vía renal. El aclaramiento de everolimus es de 8,8 l/h y la semivida de eliminación oscila entre 18 y 35 horas. Esta semivida de eliminación permitiría administrar el fármaco cada 24 horas, y condiciona que el equilibrio farmacocinético tarde en alcanzarse.

No se ha observado ninguna influencia de la edad, sexo o peso en la farmacocinética de everolimus, aunque en pacientes de raza negra se observó que la exposición al fármaco era un 20% inferior de media⁵⁷.

No se ha observado influencia de la insuficiencia renal en la farmacocinética de everolimus, en cambio si se observó una reducción de la eliminación del inmunosupresor en pacientes con insuficiencia hepática^{58,59}. En un estudio abierto, de casos y controles con enfermos con insuficiencia hepática (grados de Child 1 a 9), se observó una disminución del aclara-

miento del 53%, por lo que se recomienda una reducción de la dosis a la mitad en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Interacciones

Al igual que los fármacos sustrato de las isoenzimas hepáticas y de la glicoproteína P, es lógico esperar que la mediación concomitante pueda producir interacciones, que modifiquen tanto el proceso de absorción como el de eliminación de everolimus.

La administración concomitante de 175 mg de ciclosporina en microemulsión incrementó las concentraciones de everolimus en sangre, administrado en dosis única de 2 mg a voluntarios sanos, observándose valores de C_{max} y ABC un 82% y 169% superiores, respectivamente⁶⁰. No se produjo ninguna modificación en la semivida de eliminación de everolimus (tabla VI). La administración concomitante de sirolimus también produjo un incremento en el AUC de everolimus⁶¹.

Esta misma interacción se ha observado en pacientes en función del tiempo de introducción del tratamiento con ciclosporina en el postrasplante, de forma que las concentraciones mínimas de everolimus se incrementan tras la adición del anticalcineurínico⁶². También se produce la interacción en sentido contrario, dado que se ha observado en pacientes trasplantados cardíacos que necesitan una reducción de un 15-19% de la dosis de ciclosporina tras la introducción en el tratamiento de everolimus⁶³.

La administración de 600 mg de rifampicina incrementó un 172% el aclaramiento de una dosis única de 4 mg de everolimus, en 12 voluntarios sanos. Se redujo la concentración máxima un 58% (14-73%), el ABC una media del 63% (0-82%) y la semivida de

30 a 24 horas⁶⁴. La coadministración de las estatinas atorvastatina y pravastatina redujeron la C_{max} de everolimus (2 mg en dosis única) un 9% y 10% respectivamente, mientras que sobre el ABC se observaron reducciones del 5% y 6%, respectivamente. Everolimus incrementó la C_{max} de atorvastatina un 11% aunque no produjo ningún efecto sobre el ABC. La C_{max} de pravastatina disminuyó un 10% y un 5% el ABC. No se modificó la semivida de eliminación de las estatinas⁶⁵.

La administración concomitante de everolimus con eritromicina o azitromicina supuso una reducción del aclaramiento del inmunosupresor del 22% y 18% respectivamente. No se observó ninguna influencia de fluconazol, mientras que itraconazol produjo una disminución del aclaramiento de everolimus del 74% en un paciente⁶⁶.

No se ha estudiado todavía la repercusión de otras medicaciones sobre la farmacocinética de everolimus, esperable con los inhibidores e inductores de la isoenzima 3A4 y de la glicoproteína P.

Eficacia clínica de everolimus

La eficacia ha sido estudiada con mayor frecuencia en pacientes que han recibido un trasplante renal y siempre en asociación con ciclosporina en forma de microemulsión y corticoesteroides, en algunos casos en asociación con basiliximab. Se ha comparado con ácido micofenólico o con azatioprina, en ningún caso con rapamicina, fármaco que podría suponerse como el mejor comparador, dadas las similitudes entre ambos. Queda por tanto por resolver si everolimus es un buen sustituto de rapamicina o si su asociación con otros inmunosupresores, fundamentalmente tacrolimus, es posible, en términos de tolerancia y eficacia, datos que hasta el momento no se han generado. Habrá que evaluar claramente la dosis necesaria en combinación con inmunosupresores diferentes a ciclosporina, con la que ya se ha comentado que existe una interacción, que puede no observarse con otros fármacos.

Trasplante renal

Everolimus se ha estudiado fundamentalmente con dos dosis, 1,5 y 3 mg diarios, divididos en dos dosis al día. Se han publicado dos estudios comparativos, aleatorizados y doble ciego, en los que se utilizó como fármaco control micofenolato de mofetilo a dosis de 2 g diarios. Todos los pacientes recibían tratamiento con ciclosporina y esteroides. En estos estudios la incidencia de rechazo fue similar

en los dos grupos que recibieron tratamiento con everolimus y con el grupo control, en torno al 19-24% en el primer año tras el trasplante. Con los datos de concentraciones de ambos estudios pudo establecerse que la evolución era más favorable si las concentraciones al final del intervalo de administración se encontraban por encima de 3 ng/ml. Sorprende en este estudio que la eficacia fuera similar con ambas dosis de everolimus, lo cual indicaría que no existe relación entre la dosis y el efecto. Los autores consideran que este hecho se debe a que existe cierta superposición en la exposición real a everolimus con las dosis utilizadas, aunque no se midieron las concentraciones de este inmunosupresor⁶⁷. Probablemente existe una variabilidad farmacocinética interindividual importante, de forma que son las concentraciones y no la dosis la que determina la farmacodinamia.

Otros dos estudios en pacientes trasplantados renales *de novo* evaluaron las dos dosis, en este caso en asociación con dosis bajas de ciclosporina, ajustadas en función del valor de la C₂, y esteroides. Uno de los estudios incluyó tratamiento de inducción con basiliximab (estudio 2). La dosis de everolimus se ajustó para conseguir concentraciones a las 12 horas por encima de 3 ng/ml. También en este estudio se observaron datos de eficacia similares entre ambas dosis, pero en este caso si se observó que no se alcanzaban concentraciones superiores a 3 ng/ml en un mayor porcentaje de pacientes cuando recibieron la dosis más baja (21% y 42% con 1,5 mg/día frente a 2% y 9% con 3 mg/día en el día 7 de los estudios 1 y 2 respectivamente). La incidencia de un episodio de rechazo fue superior cuando los valores de concentraciones mínimas no superaban este límite, aunque la administración de basiliximab reducía este riesgo⁶⁸. Los resultados farmacocinéticos y de eficacia parecen discrepar, puesto que, aunque hay diferencias en las concentraciones alcanzadas con cada una de las dosis, no las hay en eficacia, a pesar de observarse una relación entre concentraciones y aparición de episodios de rechazo. La administración de basiliximab puede ser un factor confusor, pero también hay que tener en cuenta que en el estudio 1, en el que no se utilizó este anticuerpo, los episodios de rechazo asociados a la administración de 1,5 mg/día de everolimus se observaron en el 27,7% de los pacientes, mientras que con 3 mg/día la incidencia fue de 19,2%, aunque no se alcanzó significación estadística. En el otro estudio, en el que se usó basiliximab, los valores medios de la dosis de everolimus al final de los seis meses del estudio eran similares, 2,4 mg/día y 3 mg/día. El artículo no comenta nada sobre si existían o no diferencias en la dosis de everolimus entre

grupos, pero podría explicar que las incidencias fueran más próximas; 15,4% con la dosis baja y 19,4% con la alta.

En otro de los estudios publicados se comparó una dosis de 3 mg de everolimus con la asociación de ciclosporina a dos dosis diferentes y basiliximab. Con la dosis baja del anticalcineurínico se mantuvieron concentraciones mínimas de ciclosporina entre 75 y 125 ng/ml los dos primeros meses, a partir de entonces entre 50 y 100 ng/ml. Con la dosis alta se mantuvieron valores entre 150 y 300 ng/ml los primeros dos meses, después entre 125 y 250 ng/ml. Se observó una incidencia inferior de episodios de rechazo en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con dosis bajas de ciclosporina (3,5%) que cuando las dosis fueron más altas (14,8%)⁶⁹.

Trasplante hepático

Se han comunicado los resultados de un estudio de búsqueda de dosis (0,5-1 ó 2 mg/12 horas), controlado con placebo, en el que se incluyeron 119 pacientes que recibieron un trasplante hepático. La inmunosupresión en todos los pacientes se basó en ciclosporina y esteroides. Se observó una mayor necesidad de tratamiento por la aparición de un episodio de rechazo agudo en el grupo control, aunque la incidencia de pérdida del injerto o de muerte fue muy baja en todos los grupos⁷⁰.

Trasplante cardíaco

En 634 pacientes que recibieron un trasplante cardíaco *de novo* se comparó la eficacia de everolimus (dosis 0,75 mg y 1,5 mg cada 12 horas) con azatioprina (1-3 mg/kg/día), en asociación con ciclosporina y corticoesteroides. El estudio tuvo una duración de dos años, el primero de los cuales el tratamiento fue administrado de forma ciega. En el primer año, la incidencia de un episodio de rechazo agudo fue del 31% con 1,5 mg de everolimus diarios y de un 21% con 3 mg, mientras que con azatioprina se observó una incidencia del 46%. Los resultados por tanto mostraron más eficacia con everolimus, pero el resultado más importante de este estudio no es tanto este, sino el obtenido en el sub-estudio sobre la incidencia y progresión de la vasculopatía del injerto que se llevó a cabo sobre 211 pacientes. Se observó una menor progresión, estadísticamente significativa, en el engrosamiento máximo de la íntima^{71,72}. Queda por comprobar la trascendencia de este resultado y su capacidad real de reducir el rechazo crónico en el trasplante cardíaco, a pesar de la hipercolesterolemia

asociada a la administración de everolimus, como se describe a continuación.

Tolerancia

Los problemas de tolerancia observados con everolimus con mayor frecuencia han sido la aparición de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia y mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia)⁷³. Algunos autores refieren que las alteraciones metabólicas pueden contrarrestar el efecto beneficioso sobre la reducción de la placa fibrosa de la placa aterosclerótica que producen los inhibidores de la mTOR⁷⁴.

En trasplante renal se observaron cifras de creatinina superiores en los grupos que recibieron everolimus un año después del trasplante, aunque se normalizaron en los siguientes dos años⁶⁷. En pacientes con trasplante cardíaco las modificaciones del aclaramiento de creatinina se mantenían a los dos años del trasplante⁷¹.

Se ha descrito una menor incidencia de infección por citomegalovirus en asociación con everolimus comparado con la administración de micofenolato mofetilo en trasplante renal, 5,2%-7,6% frente a 19,4%, respectivamente⁶⁷.

Monitorización

Es recomendable la monitorización de las concentraciones sanguíneas de everolimus, puesto que se ha observado que valores por encima de 3 ng/ml se asocian con una menor incidencia de episodios de rechazo agudo^{75,76}. Se ha propuesto como límite superior aconsejable 8 ng/ml⁷⁷, aunque no se han investigado cifras superiores⁷³. Todos estos valores se han establecido midiendo las concentraciones mediante cromatografía, técnica de análisis muy específica. La determinación mediante la nueva técnica basada en anticuerpos frente a everolimus puede tener una desviación considerable, por reactividad cruzada preferentemente con los metabolitos de everolimus, de forma que habrá que considerar una modificación del rango de valores normales a cifras más altas, probablemente entre 4 y 12 ng/ml.

CORTICOESTEROIDES

Los corticoesteroides han constituido uno de los pilares fundamentales de la inmunosupresión en el trasplante, pero son también causa de muchos cambios metabólicos con graves repercusiones en el paciente. Los problemas de tolerancia han determinado

que se haya postulado la necesidad de reducir o incluso retirarlos del tratamiento inmunosupresor en algún momento de la evolución de estos pacientes.

Ha sido el trasplante hepático en el que se ha defendido con más intensidad esta postura, dado que las características inmunológicas de este órgano inducen una respuesta de tolerancia al ser trasplantado⁷⁸. Incluso se considera que la administración de corticoesteroides en la inducción de la inmunosupresión contrarresta esta respuesta de tolerancia⁷⁹ y agrava el fenómeno de isquemia-reperusión y la regeneración del hepatocito⁸⁰. Como consecuencia, algunos investigadores han establecido protocolos activos para suspender los corticoides una vez alcanzada una situación de estabilidad en la función hepática, consiguiendo que entre un 70% y 93% de los pacientes se encontraran sin esteroides tras el primer año postrasplante^{81, 82}. Otros autores están investigando la evolución de los trasplantes prescindiendo de los corticoesteroides en todo momento, incluso sin utilizarlos en la inducción⁸⁰. Pero un porcentaje importante de pacientes que han recibido un trasplante hepático, en torno al 50%, necesitan mantener o iniciar el tratamiento con corticoides en algún momento de su evolución debido al desarrollo de episodios de rechazo, reaparición de la enfermedad primaria en el injerto o de otras enfermedades concomitantes que requieran este tratamiento⁸⁰, aunque en la mayoría de ellos sea un tratamiento transitorio, de forma que únicamente el 15% necesiten los corticoides a dosis bajas en el tratamiento de mantenimiento⁸². Todos estos autores concluyen que la asociación de corticoesteroides no añade ninguna ventaja a la inmunosupresión en la mayoría de los pacientes trasplantados de hígado en cuanto a la prevención de los episodios de rechazo o a la función del injerto, y que su suspensión mejora la evolución de los pacientes, al reducir la incidencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes u obesidad. Esta reducción o supresión del tratamiento con corticoides se ha realizado con diferentes pautas de tratamiento, en muchos de los casos los pacientes acaban recibiendo monoterapia con tacrolimus, en otras ocasiones los corticoides son sustituidos por fármacos como sirolimus, azatioprina o ácido micofenólico. Los mayores beneficiados de esta pauta serían los pacientes que desarrollaron una cirrosis como consecuencia de una hepatitis vírica, situación en la que se precisa reducir la potencia inmunosupresora a la mínima eficaz. Por tanto, en estos pacientes sería interesante suspender el tratamiento con corticoides sin sustituirlos por otros fármacos de gran potencia inmunosupresora²³.

También en el trasplante renal se está investigando la posibilidad de suspender de forma temprana el tratamiento con corticoesteroides, puesto que también preocupa la necesidad de desarrollar pautas de tratamiento con baja toxicidad⁸³. En un meta-análisis realizado sobre seis estudios en los que estudiaba la evolución de pacientes trasplantados renales, dos en los que recibían tacrolimus y cuatro con ciclosporina, en asociación con ácido micofenólico y corticoesteroides, se observó que el riesgo de sufrir un episodio agudo de rechazo se incrementaba ligeramente tras la suspensión de los esteroides, aunque no se modificaba el riesgo de fallo del injerto. Además se observó como efecto beneficioso una reducción de las cifras de colesterol total⁸⁴.

Se ha observado que la suspensión del tratamiento tras tres días de tratamiento de inducción es posible en pacientes que reciben tacrolimus, ácido micofenólico y daclizumab, observándose los mismos resultados que con la suspensión de corticoides a los 4 meses, obteniéndose mejores índices de los factores de riesgo cardiovascular⁸⁵. Otros autores mantienen el tratamiento durante una semana, al cabo de la cual los pacientes reciben únicamente monoterapia con tacrolimus. En estos pacientes se observaron valores comparables de aclaramiento de creatinina o de proteinuria que cuando se mantienen los corticoides durante períodos de tiempo más largos, y en cambio se observó una menor incidencia de diabetes de nueva instauración⁸⁶.

A pesar de estos datos de la literatura, todavía no se ha constatado su traslado inequívoco a la práctica clínica. En un análisis efectuado en el año 2001 sobre datos del registro americano de trasplantes, se observó que la mayoría de los pacientes se encontraban en tratamiento con esteroides durante el primer año postrasplante, independientemente del tipo de trasplante recibido¹.

Por tanto, los datos son esperanzadores, aunque todavía existe un grupo de pacientes que requieren tratamiento a largo plazo con corticoesteroides, puesto que presentan un riesgo elevado de aparición de rechazo: enfermedades autoinmunes como causa del trasplante, otros problemas médicos que requieren tratamiento con corticoesteroides, problemas de cumplimiento...

CONCLUSIONES

Queda claro que en la actualidad es difícil hablar del tratamiento estándar en inmunosupresión, puesto que no sólo aparecen nuevos fármacos, sino que también se añaden nuevas estrategias de tratamiento y de monitorización. Parece bastante consolidado

B. SÁDABA y cols.

que la monitorización de ciclosporina debe fundamentarse en la concentración sanguínea observada a las dos horas, siempre que previamente se compruebe que se trata de pacientes que no absorben lentamente este fármaco. También existe la clara tendencia a la retirada de los corticoesteroides en pacientes seleccionados, incluso desde el inicio del trasplante.

Los nuevos fármacos como everolimus muestran resultados esperanzadores que deberán comprobarse, sobre todo en la vasculopatía del injerto, principal problema en el trasplante cardíaco, con el inconveniente de la ausencia de información sobre la eficacia y tolerancia en determinadas combinaciones aparentemente posibles en la práctica asistencial.

En referencia a las formulaciones de liberación controlada, quedan todavía muchas cuestiones por resolver, que únicamente estudios más largos, con mayor número de pacientes podrán aclarar. Queda claro que modificar el proceso de absorción tiene consecuencias en algunos parámetros farmacocinéticos, como la C_{max} o el tiempo en el que esta se alcanza, cuya repercusión en la eficacia y tolerancia de estos fármacos todavía no está aclarada. Tampoco queda claro cómo habrá que monitorizar los fármacos cuando se controla el proceso de absorción, con tacrolimus parece que no debe cambiarse la estrategia, puesto que no se modifica la concentración mínima, pero todavía no se ha establecido qué hacer en el caso de Myfortic®.

En cualquier caso, la terapéutica inmunosupresora está en continuo movimiento, hay otros fármacos en investigación (FTY720, anticuerpos humanizados) y sobre todo, la aspiración de una prometedora tolerancia, que anima a seguir avanzando en este campo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR, Cherikh WS, T Bustami R, Dyke DB: Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant* 4 (Supl. 9): 38-53, 2004.
2. Keogh A: Calcineurin Inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 23: S202-206, 2004.
3. Jorgensen K, Povlsen J, Madsen S, Madsen M, Hansen H, Pedersen A y cols.: C₂ (2-h) levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in tacrolimus-treated renal-transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 17(8): 1487-1490, 2002.
4. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R: Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 68 (1): 55-62, 1999.
5. Dumont RJ, Partovi N, Levy RD, Fradet G, Ensom MH: A limited sampling strategy for cyclosporine area under the curve monitoring in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 20 (8): 897-900, 2001.
6. Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I y cols.: Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 12 (4): 828-833, 2001.
7. Einecke G, Mai I, Diekmann F, Fritsche L, Boehler T, Neumayer HH y cols.: Optimizing Neoral therapeutic drug monitoring with cyclosporine trough (C(O)) and C(2) concentrations in stable renal allograft recipients. *Transplant Proc* 33 (7-8) 3102-3103, 2001.
8. International Neoral Renal Transplantation Study Group. Randomized, international study of cyclosporine microemulsion absorption profiling in renal transplantation with basiliximab immunoprophylaxis. *Am J Transplant* 2(2): 157-166, 2002.
9. Cole E, Maham N, Cardella C, Cattran D, Fenton S, Hamel J y cols.: Clinical benefits of neoral C₂ monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation* 75 (12): 2086-2090, 2003.
10. Thervet E, Pfeffer P, Scolari MP, Toselli L, Pallardo LM, Chadban S y cols.: Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients managed by C₂ monitoring of cyclosporine microemulsion. *Transplantation* 76 (6): 903-908, 2003.
11. Morton JM, Aboyou CL, Malouf MA, Plit ML, Glanville AR: Enhanced clinical utility of de novo cyclosporine C₂ monitoring after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 23 (9): 1035-1039, 2004.
12. Brunet M, Millan O, Jiménez O, Campistol JM, Vidal E, Rojo I y cols.: New concepts in cyclosporine pharmacokinetic and dynamic monitoring: the impact of concomitant immunosuppression on target C₂ concentrations. *Transplant Proc* 36 (2 Supl.): 437S-441S, 2004.
13. Pollard SG: Pharmacologic monitoring and outcomes of cyclosporine. *Transplant Proc* 36 (2 Supl.): 404S-407S, 2004.
14. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K: Consensus on Neoral C(2): Expert Review in Transplantation (Concert) Group. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 73 (9 Supl.): S12-S18, 2002.
15. Tarantino A, Passerini P, Campise M, Bonizzoni E, Ceccarini F, Montagnino G y cols.: Is cyclosporine in renal-transplant recipients more effective when given twice a day than in a single daily dose? *Transplantation* 78 (5): 675-680, 2004.
16. Marcen R, Pascual J, Tato A, Villafruela JJ, Teruel JL, Rivera ME y cols.: Comparison of C₀ and C₂ cyclosporine monitoring in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 35 (5): 1780-1782, 2003.
17. Hu RH, Tsai MK, Lee PH: Evaluation of cyclosporine C₂ levels in long-term stable renal allograft recipients. *Transplant Proc* 36 (7): 2105-2107, 2004.
18. Sandrini S, Bossini N, Setti G, Mazzucchelli C, Maiorca P, Cancarini G: Neoral dose adjustment after conversion from C₀ to C₂ monitoring in stable renal transplant recipients: a prospective single center study. *J Nephrol* 17 (2): 284-290, 2004.
19. Cantarovich M, Barkun J, Giannetti N, Cecere R, Besner JG, Tchervenkov J: History of C₂ monitoring in heart and liver transplant patients treated with cyclosporine microemulsion. *Transplant Proc* 36 (2 Supl.): 442S-447S, 2004.
20. Santana A, Guerra J, Milhomens C, Neves F, Prata MM: C₀/C₂ cyclosporine levels monitoring in renal transplantation. *Transplant Proc* 35 (3): 1072-1073, 2003.
21. First MR, Fitzsimmons WE: Modified release tacrolimus. *Yonsei Med J* 45 (6): 1127-1131, 2004.
22. First MR, Fitzsimmons WE: New drugs to improve transplant outcomes. *Transplantation* 77 (9 Supl.): S88-S92, 2004.

B. SÁDABA y cols.

23. Raimondo ML, Burroughs AK: Single-agent immunosuppression after liver transplantation: what is possible? *Drugs* 62 (11): 1587-1597, 2002.
24. Sollinger H: Enteric-coated mycophenolate sodium: therapeutic equivalence to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Transplant Proc* 36 (2 Supl.): 517S-520S, 2004.
25. Bjarnason I, Sollinger H: Enteric-coated of mycophenolate sodium: a rational approach to limit topical gastrointestinal lesions and extend the therapeutic index of mycophenolate. *Transplant Proc* 33 (7-8): 3238-3240, 2001.
26. Marquet P: Mycophénolate mofetil te mycophenolate sodique: deux médicaments ou deux formes galéniques. *La Lettre du Pharmacologue* 18: 45-49, 2004.
27. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, 1998.
28. Arns W, Breuer S, Choudhury S, Taccard G, Lee J, Binder V y cols.: Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. Online publication date: 2-Dec-2004; doi: 10.1111/j. 1399-0012.2004.00318.x
29. Granger DK: ERL B 301 Renal Transplant Study Group; ERL B 302 Renal Transplant Study Group. Enteric-coated mycophenolate sodium: results of two pivotal global multicenter trials. *Transplant Proc* 33 (7-8): 3241-3244, 2001.
30. Salvadori M, Holzer H, De Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppeheimer F, Maca J, Hall M: The ERL B301 Study Groups. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 4 (2): 231-236, 2004.
31. Salvadori M: ERLB301 Study Group. Therapeutic equivalence of mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplant Proc* 33 (7-8): 3245-3247, 2001.
32. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, Hall M: ERL B302 Study Group. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant* 4(2): 237-243, 2004.
33. Chanda SM, Sellin JH, Torres CM, Yee JP: Comparative gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil capsules and enteric-coated tablets of sodium-mycophenolic acid in beagle dogs. *Transplant Proc* 34 (8): 3387-3392, 2002.
34. Pally C, Tanner M, Rizvi H, Papageorgiou C, Schuurman HJ: Tolerability profile of sodium mycophenolate (ERL080) and mycophenolate mofetil with and without cyclosporine (Neoral) in the rat. *Toxicology* 157 (3): 207-215, 2001.
35. Nashan B, Ivens K, Suwelack B, Arns W, abbud Filho M: myPROMS DE02 Study Group; LA01 Study Group. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant patients: preliminary results from the myfortic prospective multicenter study. *Transplant Proc* 36 (2 Supl.): 521S-523S, 2004.
36. Budde K, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Waiser J, Fritsche L y cols.: Enteric-coated mycophenolate sodium: safe conversion from mycophenolate mofetil in maintenance renal transplant recipients. *Transplant Proc* 36 (2 Supl.): 524S-527S, 2004.
37. Abbud-Filho M, Giron F, Hernández E, Juárez F, Liendo C, Novoa P, Toledo M: Myproms Latam Study Group. Stable renal transplant recipients can be safely converted from MMF to enteric-coated mycophenolate sodium tablets: Interim results of a multicenter Latin American study. *Transplant Proc* 36 (6): 1647-1649, 2004.
38. Kuriata-Kordek M, Boratynska M, Klinger M, Wozniak M, Urbaniak J, Szyber P y cols.: The efficacy of mycophenolate mofetil treatment in the prevention of acute renal rejection is related to plasma level of mycophenolic acid. *Transplant Proc* 34 (7): 2985-2987, 2002.
39. Van Besouw NM, Van der Mast BJ, Smak Gregoor PH, Hesse CJ, IJzermans JN, Van Gelder T y cols.: Effect of mycophenolate mofetil on erythropoiesis in stable renal transplant patients is correlated with mycophenolic acid trough levels. *Nephrol Dial Transplant* 14 (11): 2710-2413, 1999.
40. Mourad M, Wallemacq P, Konig J, De Frahan EH, Eddour DC, De Meyer M y cols.: Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil in organ transplant recipients: is it necessary? *Clin Pharmacokinet* 41 (5): 319-327, 2002.
41. Cox VC, Ensom MH: Mycophenolate mofetil for solid organ transplantation: does the evidence support the need for clinical pharmacokinetic monitoring? *Ther Drug Monit* 25 (2): 137-157, 2003.
42. Shaw LM, Nawrocki A, Korecka M, Solari S, Kang J: Using established immunosuppressant therapy effectively: lessons from the measurement of mycophenolic acid plasma concentrations. *Ther Drug Monit* 26 (4): 347-351, 2004.
43. Pape L, Ehrich JH, Offner G: Long-term follow-up of pediatric transplant recipients: mycophenolic acid trough levels are not a good indicator for long-term graft function. *Clin Transplant* 18 (5): 576-579, 2004.
44. David-Neto E, Pereira LM, Kakehashi E, Sumita NM, Mendes ME, Castro MC y cols.: The need of mycophenolic acid monitoring in long-term renal transplants. *Clin Transplant* 19 (1): 19-25, 2005.
45. Moreno Planas JM, Cuervas-Mons Martínez V, Rubio González E, Gómez Cruz A, López-Monclus J, Sánchez-Turrión V y cols.: Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. *Am J Transplant* 4 (10): 1650-1655, 2004.
46. Fairbanks KD, Thuluvath PJ: Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplant recipients: a single center experience. *Liver Transpl* 10 (9): 1189-1194, 2004.
47. Casas-Melley AT, Falkenstein KP, Flynn LM, Ziegler VL, Dunn SP: Improvement in renal function and rejection control in pediatric liver transplant recipients with the introduction of sirolimus. *Pediatr Transplant* 8 (4): 362-366, 2004.
48. Lyster H, Panicker G, Leaver N, Banner NR: Initial experience with sirolimus and mycophenolate mofetil for renal rescue from cyclosporine nephrotoxicity after heart transplantation. *Transplant Proc* 36 (10): 3167-3170, 2004.
49. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green G y cols.: A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation* 78 (2): 264-268, 2004.
50. Neff GW, Montalbano M, Tzakis AG: Ten years of sirolimus therapy in orthotopic liver transplant recipients. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): 209S-216S, 2003.
51. Wong SH: Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clin Chim Acta* 313 (1-2): 241-253, 2001.
52. Vilella-Bach M, Nuzzi P, Fang Y, Chen J: The FKBP12-rapamycin-binding domain is required for FKBP12-rapamycin-associated protein kinase activity and G1 progression. *J Biol Chem* 274: 4266-4272, 1999.
53. Levy GA, Grant D, Paradis K, Campestrini J, Smith T, Kovarik JM: Pharmacokinetics and tolerability of 40-0-[2-hydroxyethyl]rapamycin in de novo liver transplant recipients. *Transplantation* 71 (1): 160-163, 2001.
54. Kovarik JM, Hartmann S, Figueiredo J, Rordorf C, Golor G, Lison A y cols.: Effect of food on everolimus absorption: quantification in healthy subjects and a confirmatory screening in

- patients with renal transplants. *Pharmacotherapy* 22 (2): 154-159, 2002.
55. Kovarik JM: Everolimus. Un inhibidor de la proliferación celular dirigido hacia las causas principales de la disfunción del aloinjerto. *Drugs of today* 40 (2): 101-109, 2004.
 56. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP: Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet* 43 (2): 83-95, 2004.
 57. Kovarik JM, Kaplan B, Tedesco Silva H, Kahan BD, Dantal J, Vitko S y cols.: Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: defining a therapeutic range. *Transplantation* 73 (6): 920-925, 2002.
 58. Kovarik JM, Sabia HD, Rouilly M: Influence of renal and hepatic impairment on everolimus pharmacokinetics: are dose adjustment necessary? *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 385, 2001.
 59. Kovarik JM, Sabia HD, Figueiredo J, Zimmermann H, Reynolds C, Dilzer SC y cols.: Influence of hepatic impairment on everolimus pharmacokinetics: implications for dose adjustment. *Clin Pharmacol Ther* 70 (5): 425-430, 2001.
 60. Kovarik JM, Kalbag J, Figueiredo J, Rouilly M, Frazier OL, Rordorf C: Differential influence of two cyclosporine formulations on everolimus pharmacokinetics: a clinically relevant pharmacokinetic interaction. *J Clin Pharmacol* 42 (1): 95-99, 2002.
 61. Renders L, Czock D, Schocklmann H, Kunzendorf U: Determination of the pharmacokinetics of cerivastatin when administered in combination with sirolimus and cyclosporin A in patients with kidney transplant, and review of the relevant literature. *Int J Clin Pharmacol Ther* 41 (11): 499-503, 2003.
 62. Kovarik JM, Dantal J, Civati G, Rizzo G, Rouilly M, Bettoni-Ristic O y cols.: Influence of delayed initiation of cyclosporine on everolimus pharmacokinetics in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 3 (12): 1576-1580, 2003.
 63. Kovarik JM, Eisen H, Dorent R, Mancini D, Vigano M, Rouilly M y cols.: Everolimus in de novo cardiac transplantation: pharmacokinetics, therapeutic range, and influence on cyclosporine exposure. *J Heart Lung Transplant* 22 (10): 1117-1125, 2003.
 64. Kovarik JM, Hartmann S, Figueiredo J, Rouilly M, Port A, Rordorf C: Effect of rifampin on apparent clearance of everolimus. *Ann Pharmacother* 36 (6): 981-985, 2002b.
 65. Kovarik JM, Hartmann S, Hubert M, Berthier S, Schneider W, Rosenkranz B y cols.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments of HMG-CoA reductase inhibitors when coadministered with everolimus. *J Clin Pharmacol* 42 (2): 222-228, 2002.
 66. Kovarik JM, Hsu CH, McMahon L, Berthier S, Rordorf C: Population pharmacokinetics of everolimus in de novo renal transplant patients: impact of ethnicity and comedication. *Clin Pharmacol Ther* 70 (3): 247-254, 2001.
 67. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y y cols.: RAD B201 Study Group. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 78 (10): 1532-1540, 2004.
 68. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC y cols.: Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 4 (4): 626-635, 2004.
 69. Curtis J, Nashan C, Ponticelli C, Mourad G, Boger R: the DAR 156 study group. One year results of a multicenter, open-label trial on safety and efficacy of certican (RAD) used in combination with simulect, corticosteroids, and full or reduced dose neoral in renal transplantation. *Am J Transplant* 1 (Supl. 1): 474, 2001.
 70. Pascual J: Everolimus: un inmunosupresor con propiedades antiproliferativas. *Nefrología* 24 (2): 1-12, 2004.
 71. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA y cols.: RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 349 (9): 847-858, 2003.
 72. Avery RK: Cardiac-allograft vasculopathy. *N Engl J Med* 349 (9): 829-830, 2003.
 73. Chapman TM, Perry CM: Everolimus. *Drugs* 64 (8): 861-872, 2004.
 74. Mehra MR, Uber PA: TOR inhibitors and cardiac allograft vasculopathy: is inhibition of intimal thickening an adequate surrogate of benefit? *J Heart Lung Transplant* 22 (5): 501-504, 2003.
 75. Starling RC, Hare JM, Hauptman P, McCurry KR, Mayer HW, Kovarik JM y cols.: Therapeutic drug monitoring for everolimus in heart transplant recipients based on exposure-effect modeling. *Am J Transplant* 4 (12): 2126-2131, 2004.
 76. Kovarik JM, Kaplan B, Tedesco Silva H, Kahan BD, Dantal J, McMahon L y cols.: Pharmacokinetics of an everolimus-cyclosporine immuno-suppressive regimen over the first 6 months after kidney transplantation. *Am J Transplant* 4: 606-613, 2003.
 77. Kovarik JM, Tedesco H, Pascual J, Civati G, Bizot MN, Geissler J y cols.: Everolimus therapeutic concentration range defined from a prospective trial with reduced-exposure cyclosporine in de novo kidney transplantation. *Ther Drug Monit* 26 (5): 499-505, 2004.
 78. Pirenne J, Aerts R, Koshiba T, Van Gelder F, Roskams T, Nevens F y cols.: Standard cyclosporine A-based versus completely steroid-free FK506-based immunosuppression after liver transplantation. *Transplant Proc* 33 (1-2): 1505, 2001.
 79. Koshiba T, Van Damme B, Ji P, Lu Y, Seifrioui H, Overbergh L y cols.: Addition of steroids blocks the tolerogenic potential of donor-specific blood transfusion. *Transplant Proc* 33 (1-2): 375-376, 2001.
 80. Pirenne J, Aerts R, Koshiba T, Van Gelder F, Roskams T, Schetz M y cols.: Steroid-free immunosuppression during and after liver transplantation-a 3-yr follow-up report. *Clin Transplant* 17 (3): 177-182, 2003.
 81. Ramírez CB, Sebayel MI, Kizilisk T: Early steroid withdrawal after liver transplantation. *Transplant Proc* 30 (7): 3182-3183, 1998.
 82. Jain A, Kashyap R, Marsh W, Rohal S, Khanna A, Fung JJ: Reasons for long-term use of steroid in primary adult liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 71 (8): 1102-1106, 2001.
 83. Shapiro R: Low toxicity immunosuppressive protocols in renal transplantation. *Keio J Med* 53 (1): 18-22, 2004.
 84. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D: Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 78 (10): 1548-1556, 2004.
 85. Ter Meulen CG, Van Riemsdijk I, hene RJ, Christiaans MH, Borm GF, Van Gelder T y cols.: Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor alpha therapy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 4 (5): 803-810, 2004.
 86. Boots JM, Christiaans MH, Van Dujnhoven EM, Van Suylen RJ, Van Hooff JP: Early steroid withdrawal in renal transplantation

B. SÁDABA y cols.

- with tacrolimus dual therapy: a pilot study. *Transplantation* 74 (12): 1703-1709, 2002.
87. Kahan BD, Wong RL, Carter C, Katz SH, Von Fellenberg J, Van Buren CT y cols.: A phase I study of a 4-week course of SDZ-RAD (RAD) quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 68 (8): 1100-1106, 1999.
88. Kovarik JM, Kahan BD, Kaplan B, Lorber M, Winkler M, Rouilly M y cols.: Everolimus Phase 2 Study Group. Longitudinal assessment of everolimus in de novo renal transplant recipients over the first post-transplant year: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and influence on cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 69 (1): 48-56, 2001.