

Trasplante hepático

INMUNOSUPRESIÓN

INDICACIONES *pág. 159*

COMPLICACIONES PRECOCES *pág. 170*

COMP. TARDÍAS *pág. 176*

ANTONI RIMOLA

Servicio Hepatología. Hospital
Clínic. Barcelona.

Inmunosupresión en el trasplante hepático

Pautas inmunosupresoras clásicas en el trasplante hepático

La mayoría de pacientes receptores de trasplante hepático deben recibir inmunosupresión toda su vida ya que la tolerancia completa del injerto hepático sin inmunosupresión se logra en pocos pacientes¹. Aunque actualmente se dispone de una amplia variedad de productos inmunosupresores (tabla 1), las pautas o regímenes inmunosupresores clásicamente más utilizados en el

trasplante hepático son los basados en la administración de ciclosporina o tacrolimus^{2,3}. Ambos fármacos son potentes inhibidores de la actividad fosfatasa de la calcineurina linfocitaria (por lo que también se les denomina inhibidores de calcineurina o anticalcineurínicos), lo que inhibe la síntesis de interleucina 2, que es una citocina considerada esencial en la patogenia del rechazo^{2,4} (fig. 1). Durante las primeras semanas después del trasplante, el inhibidor de calcineurina seleccionado (ciclosporina o tacrolimus) se suele administrar a dosis elevadas junto con corticoides, para seguir posteriormente una disminución gradual de la dosificación de estos fármacos hasta llegar a una inmunosupre-

Puntos clave

La inmunosupresión debe administrarse toda la vida en la mayoría de los pacientes con trasplante hepático.

Las pautas inmunosupresoras más utilizadas consisten en la combinación de ciclosporina o tacrolimus con corticoides.

La tasa de rechazo es del 30-40%, pero esta complicación es casi siempre fácilmente controlable.

El principal problema de la inmunosupresión son sus efectos secundarios.

Actualmente, con la reciente introducción de otros inmunosupresores, se está evaluando la eficacia y seguridad de nuevas pautas de inmunosupresión.

Tabla 1. Productos inmunosupresores actuales y sus mecanismos de acción

Producto	Principal mecanismo de acción
Ciclosporina	Inhibición de síntesis de interleucina 2
Tacrolimus (FK506)	Inhibición de síntesis de interleucina 2
Corticosteroides	Inhibición de diversas citocinas y moléculas de adhesión, retorno de linfocitos desde el injerto a sus lugares de origen
Azatioprina	Bloqueo de síntesis de ADN, inhibición de proliferación linfocitaria
Micofenolato mofetil	Bloqueo de síntesis de ADN, inhibición de proliferación linfocitaria
Sirolimus (rapamicina)	Bloqueo de acción de interleucina 2
Anticuerpos antilinfocitarios – policlonales – monoclonales anti-CD3 (OKT3)	Promoción de lisis, apoptosis o fagocitosis de linfocitos T
Anticuerpos antirreceptor de interleucina 2 – daclizumab – basiliximab	Bloqueo de acción de interleucina 2

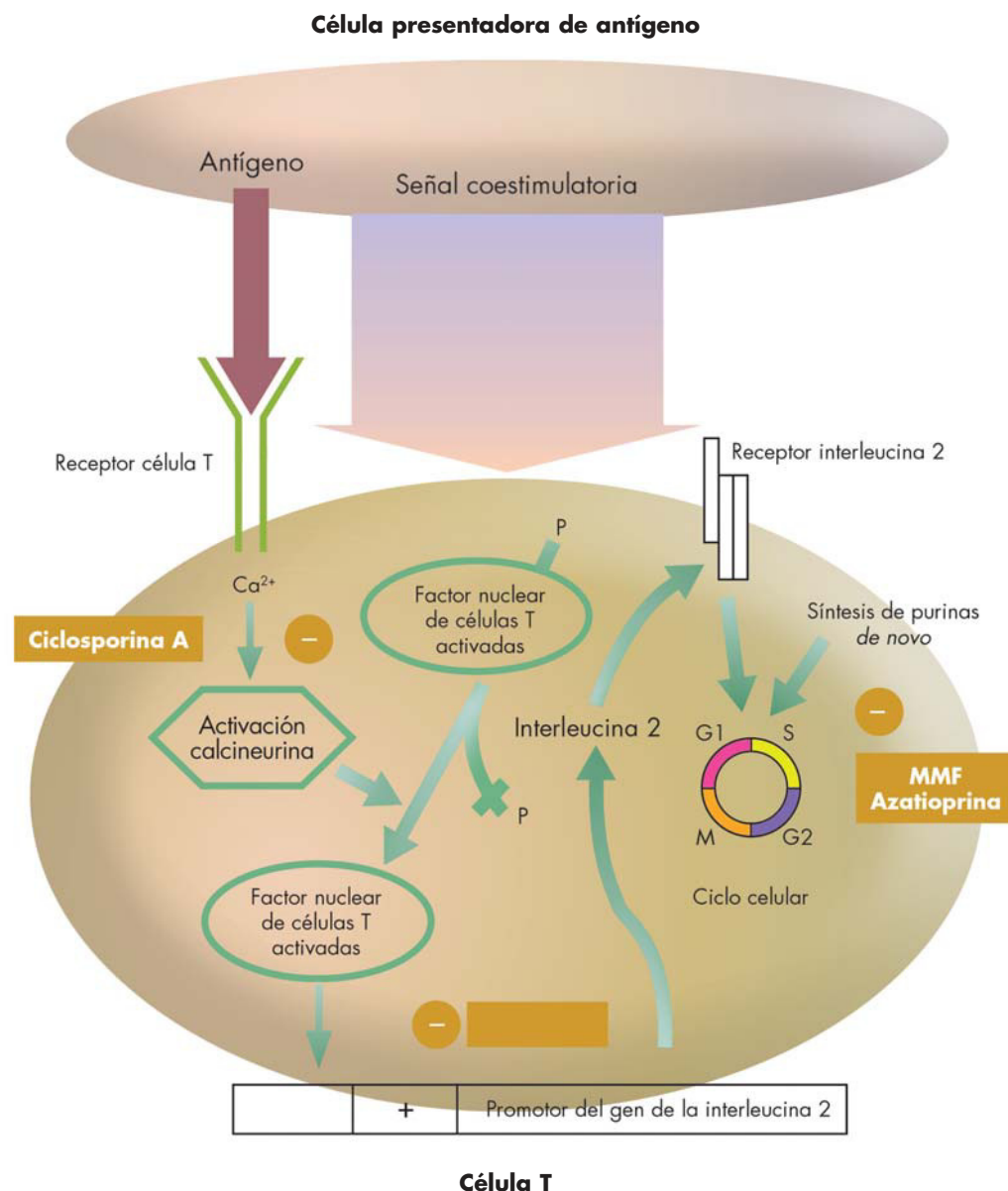


Figura 1. Mecanismos de acción de los fármacos inmunosupresores. La unión del receptor de la célula T al antígeno provoca la activación de la calcineurina, un proceso inhibido por la ciclosporina y tacrolimus. La calcineurina defosforila al factor nuclear de células T activadas, permitiendo la entrada de éste en el núcleo y la unión con el promotor de IL-2. Los corticoides inhiben la transcripción de genes de citocinas por diversos mecanismos. La azatioprina y el micofenolato mofetil interrumpen la replicación de ADN inhibiendo la síntesis de purinas.

sión de mantenimiento con únicamente ciclosporina o tacrolimus a dosis bajas². Así, el grado de inmunosupresión durante las primeras semanas o meses después del trasplante es elevado, pero se va reduciendo a lo largo del tiempo hasta alcanzar grados muy suaves de inmunosupresión. Una característica común de ciclosporina y tacrolimus es su gran variabilidad farmacocinética inter e intrapaciente, por lo que la dosificación de estos fármacos debe ajustarse necesariamente mediante la monitorización de sus niveles sanguíneos^{5,6}. A modo de ejemplo, en la tabla 2 se expone la pauta de inmunosupresión clásica que, con modificaciones poco

significativas, se sigue en la mayoría de centros de trasplante hepático de nuestro país.

Eficacia

Esta pauta inmunosupresora clásica se asocia a una eficacia modesta, ya que la incidencia de rechazo es de alrededor del 30-40%⁷⁻¹³. Cuando aparece esta complicación, el tratamiento específico antirrechazo habitualmente consiste en el aumento de la inmunosupresión de base y/o administración de tandas cortas de corticoides a dosis elevadas (p. ej., metilprednisolona 1.000 mg/día, durante 3 días)^{14,15}. En los casos de rechazo resistente a los corti-

Lectura rápida



La inmunosupresión en el trasplante hepático debe administrarse toda la vida en la mayoría de los pacientes, pues sólo una pequeña parte de ellos presenta tolerancia completa de su injerto.

Los regímenes inmunosupresores clásicos consisten en la combinación de ciclosporina o tacrolimus junto con corticoides, que se administran a dosis progresivamente decrecientes hasta llegar a monoterapia de mantenimiento con ciclosporina o tacrolimus a baja dosis.

Estos regímenes inmunosupresores clásicos se asocian a una tasa de rechazo del 30-40%, pero el rechazo es casi siempre de fácil control, y sólo aproximadamente el 3% de pacientes con trasplante hepático presenta rechazo crónico o refractario al tratamiento.



Lectura rápida



El principal problema de los regímenes actuales de inmunosupresión son sus efectos secundarios, especialmente la nefrotoxicidad, diversos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia y obesidad) y su influencia negativa en la evolución de la recidiva de la hepatitis C.

Otro inconveniente de los regímenes inmunosupresores basados en la administración de ciclosporina o tacrolimus es que la dosificación de estos fármacos requiere la monitorización frecuente de sus niveles sanguíneos.

Actualmente, con la reciente introducción de otros inmunosupresores, como micofenolato, sirolimus y anticuerpos antirreceptor de interleucina 2, se está evaluando la eficacia y seguridad de nuevas pautas de inmunosupresión con objeto de mejorar los resultados de la inmunosupresión en pacientes con trasplante hepático.



Tabla 2. Pautas de inmunosupresión clásicas seguidas en la mayoría de centros de trasplante hepático: ciclosporina + corticoides (Pauta A) y tacrolimus + corticoides (Pauta B)

Pauta A:	Ciclosporina: dosis según los niveles sanguíneos siguientes (ng/ml)	Prednisona (mg/día)
1.ª semana	150-300	Pauta descendente desde 200 a 20
2.ª semana-mes 1	150-300	15-20
Mes 2-12	100-200	Descenso gradual hasta su retirada en meses 6-12
Posteriormente	50-150*	0
Pauta B:	Tacrolimus: dosis según los niveles sanguíneos siguientes (ng/ml)	Prednisona (mg/día)
1.ª semana	10-20	Pauta descendente desde 200 a 20
2.ª semana-mes 1	10-20	15-20
Meses 2-12	5-15	Descenso gradual hasta su retirada en el mes 3-9
Posteriormente	5-10*	0

*Pueden ser inferiores a partir del tercer año después del trasplante.

Tabla 3. Efectos secundarios más importantes de los inmunosupresores

Efecto secundario	Incidencia	Productos relacionados
Enfermedad por citomegalovirus	10-30% ¹	Todos
Tumores <i>de novo</i>	3-5%	Todos
Insuficiencia renal:		CsA, tacro
– incidencia global	50-70%	
– insuficiencia renal grave ²	5%	
Hipertensión arterial	30-60% ³	CsA, corticoides, tacro
Diabetes mellitus	10-30% ⁴	Corticoides, tacro
Hiperlipidemia	10-70% ⁵	CsA, corticoides
Obesidad	20-50%	Corticoides
Enfermedad cardiovascular	5-10%	CsA, corticoides
Fracturas óseas por osteoporosis	10-20%	Corticoides
Complicaciones neurológicas	20-40% ⁶	Tacro, CsA
Otras:	variable	
– mielotoxicidad		MMF, AZA, sirolimus
– alteraciones gastrointestinales		MMF
– cambios en el aspecto físico		Corticoides, CsA

CsA: ciclosporina; Tacro: tacrolimus; MMF: micofenolato; AZA: azatioprina.

¹Variable según el estado serológico pretrasplante del receptor y del donante (máximo riesgo con receptor – y donante +), y según si se administra profilaxis con ganciclovir.

²Con necesidad de diálisis o trasplante renal.

³Mayor con ciclosporina que con tacrolimus.

⁴Reducción con la retirada de corticoides.

⁵Mayor con ciclosporina que con tacrolimus.

⁶En gran parte son complicaciones menores, durante los primeros meses: temblor, ansiedad, insomnio, cefalea. Las complicaciones mayores (epilepsia, encefalopatía, mutismo) son poco frecuentes: incidencia alrededor del 5%.

coides, se suele utilizar una o varias de las siguientes medidas terapéuticas: a) sustituir la ciclosporina por tacrolimus en caso de que la primera fuera administrada hasta aquel momento; b) añadir algún otro inmunosupresor, especialmente micofenolato, o c) administrar anticuerpos antilinfocitarios, particularmente OKT3^{14,16-18}.

Es importante señalar que la mayoría de episodios de rechazo son reversibles con el tratamiento descrito, de forma que actualmente sólo alrededor del 3% de pacientes con trasplante hepático acaba presentando rechazo crónico o rechazo refractario al tratamiento¹⁴. Por esto, la aparición de rechazo conlleva un impacto muy escaso sobre la supervivencia de pacientes e injertos. Incluso hay autores que consideran que el desarrollo de un episodio de rechazo es beneficioso para el resultado final del trasplante¹⁹.

El desarrollo de rechazo intenso en un paciente puede obligar a modificar sustancialmente la pauta inmunosupresora programada para aquel paciente, con el consiguiente mantenimiento de un grado elevado de inmunosupresión durante un período prolongado de tiempo. En este caso, las modificaciones más frecuentes son la administración prolongada de corticoides o la reintroducción de estos fármacos si ya habían sido retirados, la administración de dosis elevadas del inhibidor de calcineurina que se esté administrando y/o la adición de otros productos inmunosupresores, especialmente micofenolato^{17,18,20-23}.

Seguridad

Todos los productos inmunosupresores se asocian a un riesgo notablemente elevado de efectos secundarios adversos (tabla 3). Hay unos efectos secundarios comunes a todos ellos, relacionados con la reducción de la capacidad de respuesta inmune, como son las infecciones oportunistas (especialmente por citomegalovirus, herpes, hongos, tuberculosis, toxoplasma y *P. carinii*) y determinados tumores *de novo* (linfomas B y carcinomas cutáneos, orofaríngeos, genitourinarios y pulmonares). Otros efectos secundarios son específicos de cada inmunosupresor (tabla 3)^{2,24-28}.

La aparición de efectos secundarios graves de los inmunosupresores puede obligar a modificar de forma significativa la pauta inmunosupresora que se esté administrando. Aunque esto puede ocurrir ante cualquier efecto secundario grave, la insuficiencia renal es la circunstancia que más frecuentemente obliga a efectuar cambios en la inmunosupresión²⁹⁻³¹. El cambio más habitual es la disminución de ciclosporina o tacrolimus o, incluso, la retirada completa de estos fármacos, asociada a su

sustitución parcial o total por micofenolato^{11,32-35}. En la experiencia del autor, alrededor del 25-30% de pacientes con trasplante hepático están recibiendo micofenolato por este motivo.

Otro aspecto de gran importancia en relación a la seguridad de la inmunosupresión en el trasplante hepático es la recidiva de la infección por virus de la hepatitis C (VHC), y es importante señalar que los corticoides probablemente son los inmunosupresores responsables de forma más directa en la evolución acelerada de la recidiva C postrasplante^{38,41}.

Tendencias actuales y de futuro próximo en la inmunosupresión en el trasplante hepático

La eficacia relativamente modesta de los regímenes clásicos de inmunosupresión utilizados en el trasplante y la elevada incidencia de efectos secundarios de los productos inmunosupresores incluidos en los mismos han llevado, lógicamente, a la búsqueda de regímenes inmunosupresores alternativos que ofrezcan un mejor perfil de eficacia y seguridad.

En este sentido, la introducción reciente de nuevos productos inmunosupresores (micofenolato, sirolimus y anticuerpos antirreceptor de interleucina 2) y la expectativa de nuevos productos en un futuro próximo (p. ej., FTY 720, deoxipergualina o leflunomida) ha abierto y seguirá abriendo la posibilidad de regímenes inmunosupresores muy distintos a los clásicamente utilizados hasta ahora. Así, la tendencia dominante en la investigación actual para hallar pautas inmunosupresoras más eficaces pero, sobre todo, más seguras se basa en la sustitución total o parcial de los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) y/o corticoides por estos nuevos productos, cuyo perfil de seguridad es muy distinto^{11,42-47}. Esto podría permitir reducir de forma significativa los dos efectos secundarios actuales más temidos: la insuficiencia renal, muy relacionada con la administración de los inhibidores de calcineurina, y la evolución acelerada de la recidiva de hepatitis C en el injerto que, a pesar de que se relacione probablemente con la inmunosupresión misma, se ha sugerido que esto se debe especialmente a la administración de corticoides. La tabla 4 resume las pautas de inmunosupresión inicial (es decir, las pautas administradas durante las primeras semanas o meses después del trasplante) más prometedoras.

Bibliografía recomendada

Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999;353:1083-91.

Jain A, Khanna A, Molmenti EP, Rishi N, Fung JJ. Immunosuppressive therapy. *Surg Clin North Am* 1999;79:59-76.

Estas dos publicaciones revisan de forma resumida, clara y precisa, los fármacos inmunosupresores actuales y sus mecanismos de acción, así como sus principales efectos secundarios adversos. También revisan las pautas inmunosupresoras, actualmente más usadas en el trasplante de órganos y las previsiones para el futuro.

Monsour HP, Wood RP, Dyer CH, Galati JS, Ozaki CF, Clark JK. Renal insufficiency and hypertension as long-term complications in liver transplantation. *Sem Liver Dis* 1995;15:123-32.

Carson KL, Hunt CM. Medical problems occurring after orthotopic liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1997;42:1666-74.

O'Grady JG. Long-term consequences of immunosuppression. En: Arroyo V, et al, editors. *Treatment of liver diseases*. Barcelona: Masson S.A., 1999; p. 191-5.

Rimola A. Long-term effects of immunosuppression and *de novo* patterns of autoimmunity after liver transplantation. En: Moreno-Otero R, et al, editors. *Immunology and the liver: autoimmunity*. Madrid: Arán Ediciones, S.A., 2000; p. 267-71.

Estas cuatro publicaciones constituyen en su conjunto una revisión amplia de las principales complicaciones que pueden ocurrir después del trasplante hepático, muchas de las cuales están directamente relacionadas con la administración de productos inmunosupresores.



Bibliografía recomendada

Riordan SM, Williams R. Tolerance after liver transplantation: does it exist and can immunosuppression be withdrawn? J Hepatol 1999;31:1106-19.

Esta publicación recoge los principales datos de la bibliografía en relación a la retirada programada de inmunosupresión en el trasplante hepático, la cual sólo es efectiva en alrededor del 20% de pacientes muy bien seleccionados. Además, este artículo revisa los mecanismos potenciales de tolerancia experimental y su posible aplicación en el contexto del trasplante hepático clínico.

Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. Liver Transpl Surg 1999;5(Suppl 1):S30-S36.

Wiesner RH, Batts KP, Krom RAF. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. Liver Transplant Surg 1999;5:388-400.

Millis JM. Treatment of liver allograft rejection. Liver Transpl Surg 1999;5(Suppl 1):S98-S106.

Estas tres publicaciones, tomadas en conjunto, constituyen una de las mejores revisiones del rechazo celular agudo y del rechazo crónico en el trasplante hepático. En ellas se comentan las principales características clínicas, los criterios para su diagnóstico, los mecanismos patogénicos potenciales más relevantes y los aspectos terapéuticos más importantes de las dos variedades de rechazo mencionadas.

ras en este sentido. No obstante, hay que señalar que muy pocas de estas pautas han sido evaluadas de forma adecuada mediante estudios controlados que incluyan números elevados de pacientes.

Otra tendencia actual consiste en la administración de una inmunosupresión individualizada o "inmunosupresión a medida", en función de las características de cada paciente. Así, pacientes con bajo riesgo de rechazo como, por ejemplo, los receptores de trasplante hepático por cirrosis alcohólica¹⁹, podrían recibir un tratamiento inmunosupresor más suave, y por el contrario, pacientes con riesgo elevado de rechazo como, por ejemplo, pacientes trasplantados por hepatopatías de patogenia autoinmune¹⁹, podrían recibir una inmunosupresión más enérgica. Por otra parte, en los pacientes con riesgo elevado de determinadas complicaciones como, por ejemplo, insuficiencia renal (pacientes con síndrome hepatorenal preoperatorio o con hemorragia intraoperatoria importante), el tratamiento inmunosupresor podría excluir los inhibidores de calcineurina, al menos durante el período postrasplante inmediato^{9,11,43,48,49}. Aunque la posibilidad de una inmunosupresión individualizada tampoco ha sido evaluada fehacientemente en el trasplante hepático, apunta como la más lógica y probable en el futuro.

Tabla 4. Pautas inmunosupresoras iniciales (primeras semanas o meses) propuestas en el trasplante hepático para mejorar la eficacia y seguridad de la inmunosupresión

A) Pautas que incluyen la adición de productos a las pautas clásicas:

- CsA/tacrolimus + corticoides + MMF
- CsA/tacrolimus + corticoides + anti-IL-2R

B) Pautas sin corticoides:

- CsA/tacrolimus + MMF
- CsA/tacrolimus + sirolimus

C) Pautas con reducción de dosis de CsA o tacrolimus:

- CsA/tacrolimus a dosis bajas o introducción tardía + corticoides + MMF
- CsA/tacrolimus a dosis bajas o introducción tardía + corticoides + anti-IL-2R
- CsA/tacrolimus a dosis bajas o introducción tardía + corticoides + sirolimus
- CsA/tacrolimus a dosis bajas o introducción tardía + MMF + anti-IL-2R

CsA: ciclosporina; MMF: micofenolato;
Anti-IL-2R: anticuerpos anti-receptor de interleucina 2.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. ●● Riordan SM, Williams R. Tolerance after liver transplantation: does it exist and can immunosuppression be withdrawn? J Hepatol 1999;31:1106-19.
2. ●● Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. Lancet 1999;353:1083-91.
3. ● Jain A, Khanna A, Molmenti EP, Rishi N, Fung JJ. Immunosuppressive therapy. Surg Clin North Am 1999;79:59-76.
4. Fruman DA, Klee CB, Bierer BE, Burakoff SJ. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:3686-90.
5. Levy GA. Neoral use in the liver transplant recipient. Transplant Proc 2000;32(Suppl 3A):2S-9S.
6. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus. A further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. Drugs 2000;59:323-89.
7. ● Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. Liver Transpl Surg 1999;5(Suppl 1):S30-S36.
8. Van Buren D, Payne J, Geevarghese S, MacDonell R, Chapman W, Wright JK, et al. Impact of Sandimmune, Neoral, and Prograf on rejection incidence and renal function in primary liver transplant recipients. Transplant Proc 1998;30:1830-2.
9. Jain AB, Hamad I, Rakela J, Kramer D, Demetris J, McMichael J, et al. A prospective randomized trial of tacrolimus and prednisone versus tacrolimus, prednisone, and mycophenolate mofetil in primary adult liver transplant recipients. Transplantation 1998;66:1395-9.
10. Neuhaus P, Langrehr JM, Williams R, Calne RY, Pichlmayr R, McMaster P. Tacrolimus-based immunosuppression after liver transplantation: a randomized study comparing dual versus triple low-dose oral regimens. Transpl Int 1997;10:253-61.
11. Eckhoff DE, McGuire BM, Frenette LR, Contreras JL, Hudson SL, Bynon JS. Tacrolimus (FK506) and mycophenolate mofetil combination therapy versus tacrolimus in adult liver transplantation. Transplantation 1998;65:180-7.
12. Otto MG, Mayer AD, Clavien PA, Cavallari A, Gunawardena KA, Mueller EA. Randomized trial of cyclosporine microemulsion (neoral) versus conventional cyclosporine in liver transplantation: MILTON study. Multicentre International Study in Liver Transplantation of Neoral. Transplantation 1998;66:1632-40.
13. Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. Liver Transpl 2001;7:442-50.
14. ● Wiesner RH, Batts KP, Krom RAF. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. Liver Transplant Surg 1999;5:388-400.

15. ● Millis JM. Treatment of liver allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999;5(Suppl 1):S98-S106.
16. Wiesner RH. Advances in diagnosis, prevention, and management of hepatic allograft rejection. *Clin Chem* 1994; 40:2174-85.
17. Klein A and the US Multicenter FK506 liver study group. Tacrolimus rescue in liver transplant patients with refractory rejection or intolerance or malabsorption of cyclosporine. *Liver Transpl Surg* 1999;5:502-8.
18. Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Keck HH, Lobeck H, Neuhaus P. FK506 and mycophenolate mofetil rescue for acute steroid-resistant and chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:2872-4.
19. Wiesner RH, Demetris J, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998;28:638-45.
20. Sher LS, Cosenza CA, Michel J, Makowka L, Miller CM, Schwartz ME, et al. Efficacy of tacrolimus as rescue therapy for chronic rejection in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1997;64:258-63.
21. Gavlik A, Goldberg MG, Tsaroucha A, Webb MG, Khan RT, Weppeler D, et al. Mycophenolate mofetil rescue therapy in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1997;29:549-52.
22. Hebert MF, Ascher NL, Lake JR, Emond J, Nikolai B, Linn TJ, et al. Four-year follow-up of mycophenolate for graft rescue in liver allograft recipients. *Transplantation* 1999; 65:707-2.
23. Kato T, Ruiz P, DeFaria W, Weppeler D, Khan F, Pina A, et al. Mycophenolate mofetil rescue therapy in patients with chronic hepatic allograft rejection. *Transplant Proc* 1999;31:396.
24. Rubin RH. Infection in the organ transplant recipient. En: Rubin RH, Young LS, editors. *Clinical approach to infection in the compromised host*. New York: Plenum Press, 1994; p. 629-705.
25. Penn I. Post-transplantation *de novo* tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 1996;2:52-9.
26. Rimola A. Long-term effects of immunosuppression and *de novo* patterns of autoimmunity after liver transplantation. En: Moreno-Otero R, Clemente-Ricote G, García-Monzón C, editors. *Immunology and the liver: autoimmunity*. Madrid: Arán Ediciones, S.A., 2000; p. 267-71.
27. O'Grady JG. Long-term consequences of immunosuppression. En: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, Sánchez-Tapias JM, editors. *Treatment of liver diseases*. Barcelona: Masson S.A., 1999; p. 191-5.
28. ● Carson KL, Hunt CM. Medical problems occurring after orthotopic liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1997;42:1666-74.
29. Platz K-P, Mueller AR, Blumhardt G, Bachmann S, Bechstein W-O, Kahl A, et al. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506. *Transplantation* 1994;58:170-8.
30. ● Monsour HP, Wood RP, Dyer CH, Galati JS, Ozaki CF, Clark JK. Renal insufficiency and hypertension as long-term complications in liver transplantation. *Sem Liver Dis* 1995;15:123-32.
31. Wilkinson AH, Gonwa TA, Distant DA. Renal failure in the adult transplant recipient. En: Busuttil RW, Klintmalm GB, editors. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: WB Saunders, 1996; p. 588-95.
32. Herrero JJ, Quiroga J, Sangro B, Giralda M, Gómez-Manero N, Pardo F, et al. Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. *Liver Transpl Surg* 1999;5:414-20.
33. Papatheodoridis GV, O'Beirne J, Mistry P, Davidson B, Rolles K, Burroughs AK. Mycophenolate mofetil monotherapy in stable liver transplant patients with cyclosporine-induced renal impairment: a preliminary report. *Transplantation* 1999;68:155-7.
34. Barkmann A, Nashan B, Schmidt HH, Boker KH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000;69:1886-90.
35. Schlitt HJ, Barkmann A, Böker KHW, Schmidt HJ, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 2001;357:587-91.
36. Prieto M, Berenguer M, Rimola A, Loinaz C, Barrios C, Clemente G, et al. Liver transplantation in hepatitis C. A Spanish multi-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:771-6.
37. ● Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673-84.
38. ● Samuel D, Feray C. Recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):217-21.
39. ● Berenguer M, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *Gut* 1999;45:159-63.
40. ● Lavezzo B, Rizzetto M. Treatment of recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl 1):222-6.
41. Charlton M, Seaberg E. Impact of immunosuppression and acute rejection on recurrence of hepatitis C: results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Liver Transpl Surg* 1999;5(Suppl 1):S107-A114.
42. Neuhaus P, Langrehr JM, Williams R, Calne RY, Pichlmayr R, McMaster P. Tacrolimus-based immunosuppression after liver transplantation: a randomized study comparing dual versus triple low-dose oral regimens. *Transpl Int* 1997;10:253-61.
43. Eckhoff DE, McGuire B, Sellers M, Contreras J, Frenette L, Young C, et al. The safety and efficacy of a two-dose daclizumab (Zenapax) induction therapy in liver transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:1867-72.
44. Stegall MD, Wachs ME, Everson G, Steinberg T, Bilir B, Shrestha R, et al. Prednisone withdrawal 14 days after liver transplantation with mycophenolate. A prospective trial of cyclosporine and tacrolimus. *Transplantation* 1997;64:1755-60.
45. Tisone G, Angelico M, Palmieri G, Pisani F, Anselmo A, Baiocchi L, et al. A pilot study on the safety and effectiveness of immunosuppression without prednisone after liver transplantation. *Transplantation* 1998;67:1308-13.
46. Eason JD, Loss GE, Blazek J, Nair S, Mason AL. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin induction: results of a prospective randomized trial. *Liver Transpl* 2001;7:693-7.
47. Rolles K, Davidson BR, Burroughs AK. A pilot study of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus versus microemulsified cyclosporin. *Transplantation* 1999;68:1195-8.
48. Emre S, Gondolessi G, Polat K, Ben-Haim M, Artis T, Fishbein TM, et al. Use of daclizumab as initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transpl* 2001;7:220-5.
49. McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, Colohan S, MacDonald S, Bitter-Suermann H, et al. Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. *Liver Transpl* 2001;7:701-8.