



# INVESTIGACIÓN ORIGINAL

## USO DE MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL, HEPÁTICO Y DE MÉDULA ÓSEA, EN UNA CLÍNICA DE NIVEL III DE BOGOTÁ

Use of immunosuppressive drugs in patients with kidney, liver or bone marrow transplant in a high complexity clinic in Bogotá, Colombia

Jorge J. López G<sup>1</sup>, Claudia P Vacca<sup>1</sup>

1. QF. MSc. Profesor, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Grupo de Investigación RAM: Red para el uso adecuado de medicamentos.

Correspondencia: [jjlopez@unal.edu.co](mailto:jjlopez@unal.edu.co)

### Resumen

**Antecedentes.** El trasplante de órganos en la actualidad es una opción terapéutica para los pacientes que cursan estadios terminales de ciertas patologías; el uso de inmunosupresores contribuye en gran medida a la efectividad de este tipo de tratamientos, ya que es fundamental para evitar el rechazo. El no seguimiento del consumo de medicamentos nuevos, como es el caso de los inmunosupresores que suelen tener precios relativamente elevados, junto con la ampliación injustificada de indicaciones, puede ocasionar un aumento de los costos de la terapia farmacológica y, lo más importante, causar riesgos en el paciente trasplantado.

**Objetivos.** Describir y caracterizar el uso de medicamentos inmunosupresores en pacientes con trasplante renal, de médula ósea alogénico y hepático.

**Material y métodos.** Estudio observacional-descriptivo de corte transversal con recolección retrospectiva de la información a un año. Se trata de un estudio de utilización de medicamentos sobre hábitos de prescripción.

**Resultados.** El desenlace global de la terapia del trasplante produce resultados satisfactorios en un 92,5 por ciento (49 pacientes), 5,7 por ciento (3 pacientes) presentan rechazo con retiro del injerto, mientras que un paciente fallece después de ser sometido al trasplante. El medicamento más prescrito es el micofenolato de mofetil, con 41 prescripciones (28%), mientras que el más consumido es la prednisona con 2,38 dosis diaria definidas/100 pacientes/día.

**Conclusiones.** Se evidencia la presencia de micofenolato, ciclosporina y corticoides en la mayoría de los esquemas con algunas prescripciones de anticuerpos monoclonales y globulina antitímocítica.

**Palabras clave:** utilización de medicamentos, medicamentos de referencia, agentes inmunosupresores, trasplantes.

**López-G, Vacca C.** Uso de medicamentos inmunosupresores en pacientes con trasplante renal, hepático y de médula ósea en una clínica de nivel III de Bogotá. *Rev.Fac.Med.* 2009; 57: 227-235.



### Summary

**Background.** Organ transplantation is currently a therapeutic option for patients at the terminal stages of diverse pathologies. The use of immunosuppressants greatly contributes to the efficacy of these treatments by preventing organ rejection.

The lack of follow-up to the use of new medications, like relatively expensive new immunosuppressants; plus the unjustified proliferation of new indications, may increase the costs of health care and generate risks for the patient.

**Objectives.** To describe and characterize the use of immunosuppressant medications in recipients of renal, allogenic bone marrow and hepatic transplants.

**Methods.** Cross-sectional study with retrospective collection of information spanning one year. This is a study of prescription habits.

**Results.** The global outcome of transplantation therapy was satisfactory in 92,5 percent of the cases. Five point seven percent of the studied patients presented rejection with withdrawal of the graft, while only one patient died after having received the transplant. The most prescribed agent was mycophenolate mofetil with 41 prescriptions (28%), while the most consumed was prednisone with 2.38 daily defined doses/100 patients/day.

**Conclusions.** Mycophenolate, cyclosporine and corticoids were present in most schemes, and there were a few prescriptions of monoclonal antibodies and antithymocytic therapy.

**Key words:** drug utilization studies, immunosuppressive drugs, transplants.

**López-G, Vacca C.** Use of immunosuppressive drugs in patients with kidney, liver or bone marrow transplants in a high complexity clinic in Bogota, Colombia. *Rev.Fac.Med.* 2009; 57: 227-235.

### Introducción

La necesidad de prolongar las expectativas de vida de los pacientes con falla de órganos ha convertido el trasplante de órganos en una alternativa terapéutica para aquellos pacientes con enfermedades crónicas y agudas en fase terminal. Si bien los trasplantes en general constituyen un conjunto de terapias de eficacia demostrada en la mayoría de los casos, el manejo farmacológico constituye una herramienta muy importante para conseguir el éxito de la misma, más aún teniendo en cuenta que tanto el rechazo como las infecciones siguen siendo los dos problemas mayores en los pacientes trasplantados.

A ello contribuye directamente el desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores y nuevas pautas y protocolos de inmunosupresión. El objetivo es conseguir la aceptación del órgano trasplantado con la mínima alteración posible de la inmunidad del enfermo. Si se alcanza esto, no

tiene sentido una mayor inmunosupresión, que sólo conseguiría provocar infecciones o desarrollar procesos linfoproliferativos (1).

La aparición en el mercado de nuevos medicamentos inmunosupresores ha modificado el tratamiento inmunosupresor clásico. Conocer el mecanismo de acción de cada uno de ellos es fundamental para elegir la estrategia de tratamiento más adecuada en cada momento, dado que el grado de inmunosupresión requerido en cada paciente varía considerablemente en función del órgano trasplantado y el tiempo desde el trasplante. Pero además, la combinación de inmunosupresores que actúan en fases secuenciales del ciclo celular puede permitir con dosis más bajas obtener una eficacia comparable y reducir el riesgo de toxicidad (2).

Minimizar la inmunosupresión es uno de los objetivos de los trasplantes desde el año 2001, lo que ha impulsado la investigación de los últimos

años a buscar nuevas pautas de inmunosupresión para aumentar la eficacia y seguridad de los tratamientos. Las tendencias futuras van hacia la eliminación o reducción de los inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina), eliminación total de los corticoides y la inducción de tolerancia a antígenos específicos del donante en el huésped, donde éste reconocería como suyo al injerto donante sin la necesidad de inmunosupresión (3).

El trasplante renal (TR) es la terapéutica de elección para la mayoría de los enfermos con insuficiencia renal terminal en diálisis. Los resultados dependen de varios factores, entre los que destacan la compatibilidad HLA-Donante-Receptor, la edad del donante y del receptor, donante vivo o cadáver, el porcentaje de anticuerpos citotóxicos, primero o segundo trasplante, y el efecto fundamentalmente de la inmunosupresión (4). El trasplante hepático (TH) se utiliza en enfermedades irreversibles crónicas del hígado ya sean vasculares (síndrome de Budd-Chiari), hepatocelulares (hepatitis vírica, producida por un fármaco o alcohol) o colestásicas (cirrosis biliar, colangitis esclerosante primaria), fallos hepáticos fulminantes (inducidos por virus, fármacos, toxinas, enfermedad de Wilson), tumores (hepatocarcinoma, colangiocarcinoma, adenocarcinoma) y por último, enfermedades genéticas metabólicas (5).

El trasplante alogénico de médula ósea (TMO) es usado en el tratamiento de pacientes con enfermedades de médula ósea congénitas o adquiridas, anemias, y para rescatar a pacientes con leucemias u otro tipo de cáncer de los efectos adversos de altas dosis de quimioterapia o radioterapia (6). El rechazo de la médula injertada es bastante infrecuente en un TMO, porque el sistema inmune del receptor se encuentra generalmente muy afectado por las altas dosis de quimioterapia y radioterapia a las que ha sido sometido para erradicar la enfermedad prima-

ria, pero en el caso de que exista este rechazo se debe a las células T del receptor.

Los protocolos de inmunosupresión consisten en una terapia inicial, de inducción y de mantenimiento para prevenirlo (profilaxis del rechazo), y una terapia más corta y agresiva para tratar los episodios de rechazo agudo establecidos (tratamiento del rechazo). Para la profilaxis se utiliza terapia de inducción con niveles altos de inmunosupresión, iniciados en el período inmediatamente posterior al trasplante, cuando el riesgo de rechazo es mayor. A veces, bien sea por retrasar la introducción de la Ciclosporina A (nefrotóxico) o por tratarse de pacientes de alto riesgo (retrasplante, embarazos previos, múltiples transfusiones, donante añoso, tiempos de isquemia fría prolongados) la terapia de inducción incluye la administración de anticuerpos monoclonales o policlonales.

La situación actual es que la utilización de anticuerpos antitimocíticos (ATG) está generalizada en trasplante cardíaco, se reserva para situaciones específicas en trasplante renal y es excepcional en trasplante hepático. Basiliximab y daclizumab se empiezan a incluir en algunas terapias de inducción pues mejoran los resultados y son muy bien tolerados (7). La terapia de mantenimiento se basa en la combinación de varios fármacos para minimizar los efectos adversos. El protocolo clásico es corticoides + inhibidor de la calcineurina como la ciclosporina A (CsA) + agente antiproliferativo como la azatioprina (AZ) o micofenolato de mofetilo (MMF).

Para el tratamiento del rechazo, una vez confirmado por biopsia, la terapia estándar se basa en la administración intravenosa de dosis altas de metilprednisolona, entre 0,5-1g, durante tres días. En caso de resistencia a esteroides, se ajustan las dosis de CsA en el rango alto. No



obstante, la tendencia actual es evitar la inmunoglobulina antitimocítica y pasar precozmente a CsA, o adicionar MMF cuando se está recibiendo CsA. Se ha observado que la adición de MMF a los corticoides en el momento del rechazo reduce el número de pacientes que se muestra resistente a esteroides (8).

#### **Dosis diaria definida (DDD)**

La dosis diaria definida (DDD) es la dosis promedio de mantenimiento en adultos para la indicación principal o una de las indicaciones principales del medicamento considerado (9). El objeto de realizar un estudio de utilización de fármacos inmunosupresores se centra en su empleo como instrumento en la estrategia para racionalizar la terapéutica en pacientes trasplantados con especial interés que tiene la Clínica de Marly en Bogotá, que ha reactivado el programa de trasplante de órganos desde 1999.

#### **Material y métodos**

##### **Contexto**

El estudio se realizó en el servicio de trasplante de la Clínica De Marly en Bogotá, durante el período comprendido entre enero–diciembre de 2007.

##### **Tipo de estudio**

Estudio observacional-descriptivo de corte transversal con recolección retrospectiva de información de aspectos demográficos, clínicos y farmacológicos en un instrumento diseñado y pilotado para tal fin.

##### **Criterios de inclusión y exclusión**

Historias clínicas de pacientes con trasplante renal, hepático y de médula ósea alogénico, a

quienes se les prescribió por lo menos un tratamiento inmunosupresor. No se incluyeron las historias clínicas de pacientes que hubieran participado en estudios clínicos doble ciego dentro de la institución ni las historias incompletas.

##### **Métodos**

Las variables de estudio consideradas fueron: edad, género, tipo de trasplante, enfermedad de base para el trasplante, efectividad del tratamiento, inmunosupresores prescritos, dosis, intervalo de dosificación, duración del tratamiento (con las cuales se calculará el consumo), otros medicamentos prescritos y potenciales interacciones con el tratamiento inmunosupresor. Se diseñó una base de datos en MS Microsoft Access® 2003 para recopilar la información consignada en el instrumento. Seguidamente la información se procesó y se graficó en una hoja de cálculo de MS Microsoft Excel® 2003.

#### **Resultados**

Durante el período de estudio se recogieron los datos de 53 pacientes que ingresaron al servicio de trasplante de la Clínica de Marly en el año de 2007, de los cuales el 75,5 por ciento ( $n = 40/53$ ) ingresaron para trasplante renal (75% de donante cadavérico y 25% de donante vivo). El 20,8 por ciento ( $n = 11/53$ ) para trasplante de médula ósea alogénico y el 3,8 por ciento ( $n = 2/53$ ) para trasplante hepático. Del total de los pacientes trasplantados, el 51 por ciento de los pacientes pertenecen al género masculino ( $n = 27/53$ ). La distribución por edades de los pacientes que ingresaron al servicio de trasplante fue asimétrica positiva, con predominio de edades entre los 17 y los 35 años (moda = 24 años, mediana = 34 años). En la tabla 1 se observan los resultados de la enfermedad de base para el trasplante. Los resultados clínicos del tratamiento inmunosupresor se encuentran en la tabla 2.

**Tabla 1.** *Enfermedad de base en los trasplantes*

TRASPLANTE	ENFERMEDAD BASE	%
Renal (n = 40)	Insuficiencia renal crónica (IRC) causa desconocida	61,5
	IRC secundaria a glomerulonefritis	11,5
	Otras: IRC secundaria a lupus, reflujo vesiculouretral, riñones poliquísticos, etc.	27,0
Hepático (n = 2)	Hepatocarcinoma	50,0
	Cirrosis por hepatitis C	50,0
Médula ósea (n = 11)	Pretrasplante aplasia medular	36,4
	Leucemia linfocítica aguda	27,3
	Leucemia mielocítica aguda	18,2
	Linfoma de Hodgkin	18,2

**Tabla 2.** *Fracasos del tratamiento inmunosupresor*

TRASPLANTE	TOTAL n	RESULTADO n - %	OBSERVACIONES
Renal	40	3 - (7,5%) Rechazos hiperagudos	Por trombosis de la vena renal que avanza hasta necrosis tubular aguda obligando al retiro del injerto trasplantado
		6 - (15%) Rechazos agudos	Fueron revertidos con globulina antitrombocítica y prednisona obteniendo en el transcurso del tiempo una evolución satisfactoria sin pérdida del injerto
Hepático	2	1 - (50%) muerte	Paro cardiorespiratorio posterior al trasplante
Médula ósea	11	1 - (9,1%) EICH*	Tratamiento farmacológico basado en inmunosupresores con el uso de corticoides (metilprednisolona, vía IV) con el cual se logró el control de la enfermedad.

\* *enfermedad del injerto contra el huésped*

Sólo se describen los fracasos terapéuticos documentados.

Durante el período de estudio se registraron un total de 149 prescripciones de inmunosupresores, que corresponden a ocho moléculas diferentes (Tabla 3). El inmunosupresor más prescrito fue el micofenolato de mofetilo, seguido de ciclosporina, prednisona y globulina antitrombocítica, los cuales representan el 85 por ciento del total de inmunosupresores empleados en los esquemas de tratamiento para los trasplantes. Aunque el micofenolato de mofetilo fue el inmunosupresor más prescrito en los esquemas terapéuticos para trasplante renal y hepático, los

pacientes que se sometieron a trasplante de médula ósea no recibieron en ninguno de sus esquemas este inmunosupresor, siendo la ciclosporina (77%) y la metilprednisolona (15%) los más prescritos.

El consumo de inmunosupresores se calculó mediante la dosis diaria definida (DDD), las cuales son reportadas por el WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (Tabla 4).

Aunque el micofenolato de mofetilo fue el inmunosupresor más prescrito, es el tercero más consumido (21,97%), siendo el de mayor consumo la prednisona (35,20%). Las diferencias en



**Tabla 3.** Prescripción de inmunosupresores

CLASIFICACIÓN ATC	INMUNOSUPRESOR	PRESCRIPCIONES	
		n	%
L04AA06	Micofenolato de mofetilo	41	27,52
L04AA01	Ciclosporina	37	24,83
H02AB07	Prednisona	28	18,79
L04AA04	Globulina antitimocítica	21	14,09
H02AB13	Deflazacort	10	6,71
L04AA09	Basiliximab	7	4,70
H02AB04	Metilprednisolona	4	2,68
L04AA08	Daclixumab	1	0,67
<b>TOTAL</b>		<b>149</b>	<b>100</b>

**Tabla 4.** Consumo de inmunosupresores

Inmunosupresor	DDD (g) *	Consumo DDD/año	DDD/100 pacientes / día
Prednisona	0,04	460,0	2,38
Ciclosporina	0,25	320,4	1,66
Micofenolato de mofetilo	0,35	287,1	1,48
Metilprednisolona	0,015	127,3	0,66
Globulina antitimocítica	0,02	90,7	0,47
Deflazacort	2	14,0	0,07
Basiliximab	0,01	7,0	0,04
Daclixumab	0,075	0,3	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>1306,7</b>	<b>6,75</b>	

\*La dosis diaria definida (DDD) fue tomada de <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/>

**Tabla 5.** Esquema inmunosupresor por tipo de trasplante

Trasplante	Esquema Inmunosupresor
Hepático, donante cadavérico	CsA + COR + MMF
	CsA + MMF + BSX + COR
Médula ósea alogénico	CsA
	CsA + COR
Renal, donante cadavérico	MMF + GAT
	MMF + GAT + CsA
Renal, donante vivo relacionado	MMF + GAT + CsA

CsA: Ciclosporina A; MMF: Micofenolato de mofetilo; COR: Corticoide; BSX: Basiliximab; GAT: Globulina antitimocítica.

el porcentaje de consumo se deben a la variabilidad de los regímenes de dosificación para cada uno de los inmunosupresores.

Mientras que el micofenolato se administra en una dosis promedio de 720 mg cada 12 horas y tiene una DDD de 2 g, la prednisona se admi-

nistra en una dosis promedio de 30 mg cada 12 horas y tiene una DDD de 10 mg, de tal forma que si se prescribe un tratamiento por 10 días, el consumo del micofenolato será de 7,2 DDD, mientras que el de la prednisona para el mismo período de tiempo será de 60 DDD, aproximadamente ocho veces más que el micofenolato.

### Esquemas terapéuticos por tipo de trasplante

De acuerdo a los esquemas inmunosupresores más representativos de cada uno de los trasplantes que hicieron parte del estudio, se desarrolló una propuesta del esquema inmunosupresor (Tabla 5). En pacientes con trasplante renal se debe tener en cuenta que en el régimen de tres inmunosupresores no se administró de forma concomitante el corticoide con la globulina antitímocítica.

### Medicación concomitante para cada trasplante

En pacientes con trasplante renal se utilizaron antimicrobianos profilácticos, antirretrovirales profilácticos, antiulcerosos profilácticos, analgésicos, diuréticos, antihipertensivos, análogos de la vitamina D, suplementos minerales y laxantes. Para el trasplante hepático los medicamentos concomitantes fueron antimicrobianos profilácticos, antirretrovirales profilácticos, antiulcerosos profilácticos, analgésicos y la vitamina K. Para el trasplante de médula ósea alogénico se usó un protocolo de quimioterapia para cada paciente dependiendo de su enfermedad de base pretrasplante; adicionalmente, todos los pacientes que tuvieron este tipo de trasplante recibieron un factor estimulante de colonias de granulocitos, antimicrobianos profilácticos, antirretrovirales profilácticos y antiulcerosos profilácticos.

### Interacciones entre inmunosupresores y otros medicamentos

Se detectó el uso en pacientes con trasplante de médula ósea alogénico de ciclosporina con fármacos como el aciclovir (incrementa la nefrotoxicidad de la ciclosporina), antihipertensivos como el diltiazem y verapamilo (aumentan los niveles séricos de ciclosporina) y con algunos fármacos utilizados en el tratamiento del

cáncer (interfieren en la eliminación de ambos fármacos), potenciando sus efectos secundarios como leucopenia, trombocitopenia, anemia y nefrotoxicidad.

### Discusión

Los resultados por donante equivalen a un 75 por ciento cadavérico y 25 vivo, lo cual es similar a las estadísticas reportadas por el Instituto Nacional de Salud en el año 2007 (disponible en <http://www.ins.gov.co/?idcategoria=6748>). Por género muestran igualdad en este aspecto, pero no existen estadísticas oficiales para poder comparar estos hallazgos. En cuanto a la distribución por edades, se encontró una asimetría en el histograma dado por los pacientes con trasplante de médula ósea alogénico, donde más del 55 por ciento (n=6) recibieron el injerto.

Estos resultados pueden ser comparables con un estudio realizado en Guatemala con similares características, que muestra una distribución normal por edades, predominio del género masculino y una proporción del 82 por ciento de donante cadavérico (10). Las enfermedades de base que originaron la necesidad de trasplante son las esperadas para estos casos y se encuentran documentadas en la literatura (11,12,13). La necrosis tubular aguda que se presentó como complicación es de origen multifactorial, e incluye desde factores relacionados tanto del donante como del receptor, hasta problemas relacionados con su tratamiento inmunosupresor, donde se han observado que pacientes que reciben ciclosporina presentan una mayor incidencia a este evento ya que ésta produce contracción de la arteriola aferente glomerular, aumentando a este nivel la entrada de calcio endotelial, e incrementan la liberación de potentes vasoconstrictores como la endotelina, lo cual ayuda a que se produzca la isquemia tubular y se perpetúen sus lesiones (14).



Sin embargo, es importante anotar que en el presente estudio se encontró que los pacientes que presentaron esta complicación (necrosis tubular aguda), no recibieron dentro de su esquema inmunosupresor dicho fármaco, indicándonos que la incidencia de este evento no fue de origen iatrogénico. Por razones del diseño del estudio no fue posible evidenciar el rechazo crónico (tres meses después del trasplante) caracterizado por un deterioro lento, progresivo y gradual de la función del injerto.

El tratamiento empleado para la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que se presentó es similar al encontrado en un reporte de casos realizado en Cuba, donde los pacientes que evidenciaron la fase aguda grado I fueron tratados con metilprednisolona, logrando el control de la enfermedad (15,16). A pesar de que existen interacciones documentadas entre la ciclosporina y algunos fármacos (17), no se evidenciaron signos de su toxicidad. Sin embargo, se recomienda realizar un control estricto de los niveles séricos de ciclosporina.

En cuanto a los esquemas inmunosupresores utilizados, se puede decir que protocolos de inmunosupresión pueden existir prácticamente como grupos de trasplante, pues cada equipo valora basado en su experiencia cuál es el mejor esquema de inmunosupresión.

La utilización de inmunosupresores en el trasplante requiere tratamientos indefinidos, ya que los parámetros farmacocinéticos, a pesar de que son muy útiles sobre todo en la prevención de la toxicidad, no son suficientes ni para evidenciar toda la variabilidad interindividual existente, ni para conocer el nivel de inmunosupresión que necesita un paciente concreto, ni el nivel de inmunosupresión que se obtiene con los fármacos que se administran (18,19,20).

Este estudio muestra cómo los esquemas para el manejo del trasplante renal incluyen en todos los casos micofenolato, globulina antitimocítica y ciclosporina A (CsA). De acuerdo a la literatura, el porcentaje de pacientes que usan terapia triple (prednisona, azatioprina y CsA) se mantiene estable desde 1987 a 1993 en un 80-85 por ciento. Sin embargo, en 1996 únicamente el 30 por ciento de los pacientes recibían terapia triple. Esto se debe probablemente a la introducción del micofenolato de mofetilo (MMF).

Comparando las cohortes de 1996-1997, no hubo un cambio significativo en el porcentaje de pacientes que reciben prednisona (96,2% frente al 95,4%) o CsA (83,1% ante el 79,6%). Sin embargo, durante ese tiempo, el uso de azatioprina ha disminuido de un 50,0 por ciento a un 35,8 por ciento, el uso de tacrolimus se ha incrementado de 2,5 a 10,8 por ciento y el uso de MMF se ha incrementado de 6,5 por ciento a 35,8 por ciento (18). En cuanto a los resultados de la terapia, un estudio multicéntrico hecho en México con seguimiento a seis meses, encontró porcentajes muy similares de éxitos terapéuticos, así como las causas de pérdida del injerto (21).

## Conclusiones

Se identificaron ocho moléculas utilizadas como inmunosupresores, con alta participación de prednisona, micofenolato de mofetilo y ciclosporina. Anticuerpos monoclonales como el Basiliximab y Daclixumab también fueron prescritos en menor proporción. Se identificaron esquemas que van desde la monoterapia con ciclosporina hasta los tetraconjugados para trasplante hepático. Se recomienda la realización de otros estudios que comparen los diferentes esquemas utilizados por los grupos de trasplante renal en Colombia con el fin de evaluar sus resultados terapéuticos.

## Agradecimientos

A la Clínica De Marly por facilitarnos la oportunidad de realizar el presente trabajo, y de manera especial a la química farmacéutica Dersy Añasco por brindarnos su asesoría y constante apoyo.

## Referencias

1. **Rosario V, Montero R.** Tratado de trasplantes de órganos. Arán Ediciones. 2006; 111-126.
2. **Halloran PF.** Molecular Mechanism of Immunosuppressive Drugs and Their Importance in Optimal Clinical Outcomes. Disponible en URL: [http://www.medscape.com/viewarticle/416381\\_8](http://www.medscape.com/viewarticle/416381_8).
3. **Geissler EK, Schlitt HJ.** Immunosuppression for liver transplantation. *Gut*. 2008; 58: 452-463.
4. **Kinkhabwala M.** Clinical advances in Kidney Transplantation. Disponible en URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/418393>.
5. **Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC.** Immunosuppression in Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2005; 11: 1307-1314.
6. **Parkman R, Rappeport J, Camitta B, Levey RH, Nathan DG.** Successful use of multiagent immunosuppression in the bone marrow transplantation of sensitized patients. *Blood*. 1978; 52: 6.
7. **Alfonzo-Guerra JP.** Guías de buenas prácticas en trasplante renal. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/doc/sitios/nefrologia/8-inmunosupresion.doc>
8. **Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N.** Aula sobre trasplantes de órganos sólidos (ATOS). Madrid: Drug Farma S.L. 2001; 71-73.
9. World Health Organization. Introduction to drug utilization research. WHO. Oslo, Norway; 2003.
10. **Cárdenas I, Vega R, Herrera-Cavero O, Liendo C, Valdivia L.** Seguimiento de la terapia inmunosupresora con ciclosporina POS - Transplante tipo Alogénico. Ciencia e Investigación. Diciembre de 1999. Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ciencia/v02\\_n2/ciclosporina.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ciencia/v02_n2/ciclosporina.htm).
11. **Machín S, Svarch E, Dorticós E.** Aplasia medular. Actualización. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 1999; 15: 79- 90.
12. **Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS.** Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition (Online). New York, NY: McGraw-Hill; 2005.
13. **Hoffman R, Benz Jr. EJ, Shattil SJ.** Hematology: Basic Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone. 2005:1783-92.
14. Hospital Clínico-quirúrgico Calixto García. Servicio de Nefrología. Frecuencia y factores de riesgo de la necrosis tubular aguda en el postrasplante renal inmediato. Septiembre de 2002. Disponible en URL: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol41\\_6\\_02/med02602.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol41_6_02/med02602.htm)
15. **Wegner A, Pacheco S, Céspedes P, Guevara R, Mal L, Darras E, Yáñez P.** Enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión. *Rev chil pediatr*. [online]. 2007; 78: 500-510.
16. **James LM, Ferrara J, Levine E, Reddy P, Holler E.** Graft-versus-host disease. *The Lancet*. 2009; 373, Issue 9674: 1550-1561.
17. Micromedex Healthcare Series. Cyclosporine. 2005; 123.
18. **Benfield MR, Stablein D, Tejani A.** Trends in immunosuppressive therapy: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplantation*. 1999; 3: 27-32.
19. **Millán-López O.** Seguimiento farmacodinámico del tratamiento inmunosupresor. Tesis presentada para optar al grado de doctora en química. Director: Jaume Martorell Pons. Barcelona, Octubre de 2003. Disponible en: [http://www.tdx.cesca.es/TESIS\\_UB/AVAILABLE/TDX-0311105-124058//TESIS\\_O\\_MILL%20L%20D3PEZ.pdf](http://www.tdx.cesca.es/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-0311105-124058//TESIS_O_MILL%20L%20D3PEZ.pdf).
20. **Philip-F. H.** Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2004; 351;26.
21. **Sáenz-Campos D, Cerdas-Calderón M, Mora-Palma F, Herrera-Muñoz A, Madrigal-Campos G, Chaves-Matamoro A.** Seguimiento de pacientes con trasplante renal + ciclosporina genérica mediante monitoreo c2 en la ccss. *Fármacos*. 2004;17: 1-2.