

Resumen de la Evidencia: Medicamentos Fuera de Indicación de ficha técnica

REMI-Nº 17. Ácido Micofenólico. Trasplante pulmonar

Los resúmenes REMI son documentos de consulta cuando no existan alternativas farmacoterapéuticas comercializadas o autorizadas que sean apropiadas para tratar a un paciente individual para una cierta indicación.

Este resumen de la evidencia proporciona información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes, con la finalidad de tomar decisiones, y refrendar la elaboración y la actualización de guías y protocolos locales.

Se han revisado críticamente las fortalezas y debilidades de la evidencia más relevante publicada hasta la fecha de elaboración del documento, pero este documento **NO ES UNA GUIA, ni se debe de considerar como unas recomendaciones válidas para su uso en la práctica clínica habitual.**

Son recomendaciones de uso en los supuestos especificados en el artículo 13 del Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

INTRODUCCIÓN/PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

1.- OBJETO DE ESTE RESUMEN

Este resumen de la evidencia proporciona información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes con la finalidad de tomar decisiones y refrendar la elaboración y la actualización de guías y protocolos locales, sobre la inmunosupresión en trasplantados pulmonares. Su objetivo es la normalización de la utilización de ácido micofenólico, sin indicación aprobada en ficha técnica, en el esquema de inmunosupresión en trasplante pulmonar, tanto en paciente adulto como pediátrico.

El ácido micofenólico (nivel ATC 5): incluye los principios activos micofenolato de mofetilo y micofenolato sódico

Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

2.- RESUMEN DE LA FICHA TÉCNICA DE MICOFENOLATO DE MOFETILO Y MICOFENOLATO SÓDICO

MICOFENOLATO DE MOFETILO:	
Grupo farmacoterapéutico	Inmunosupresores selectivos (código ATC L04AA06)
Presentaciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Micofenolato de mofetilo 250 mg. 100 cápsulas ▪ Micofenolato de mofetilo 250 mg 300 cápsulas ▪ Micofenolato de mofetilo 500 mg, 50 comprimidos recubiertos con película ▪ Micofenolato de mofetilo 500 mg, 150 comprimidos recubiertos con película ▪ Micofenolato de mofetilo 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 4 viales ▪ Micofenolato de mofetilo 1 gr./5 ml. polvo para suspensión oral, 1 frasco 110 g.
Indicaciones autorizadas en España	MMF en combinación con ciclosporina y corticoides está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático.
Farmacocinética	<p>Tras la administración oral e intravenosa el micofenolato experimenta una metabolización rápida y completa a MPA su metabolito activo.</p> <p>La actividad inmunosupresora del MMF está correlacionada con la concentración de MPA. El micofenolato mofetilo es el éster 2 – morfolinoetílico del MPA.</p> <p>El MPA es un inhibidor potente selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato –deshidrogenasa, inhibe, por tanto, la síntesis de novo del nucleótido guanosina no incorporándose al ADN, por ello tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos T y B que en otras células.</p>

<p>Posología</p>	<p>En trasplante renal, la dosis recomendada en adultos es de 1 g. administrado 2 veces al día (dosis diaria total = 2 gr.), en niños y adolescentes (de 2 a 18 años) se ajustará la dosis en función de la superficie corporal administrando 600 mg./m² en dos veces/día y un máximo de 2 gr./día. Es necesario tener una superficie corporal mínima de 1,5 m² y tener más de dos años. Los trasplantados renales con insuficiencia renal crónica grave no deben recibir dosis superiores a 1gr./ 2 veces al día. Si presentan insuficiencia hepática grave no precisan ajuste de dosis. El rechazo del riñón trasplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA por lo que no es necesario disminuir dosis o interrumpir el tratamiento con MMF.</p> <p>En trasplante hepático y cardíaco, la dosis recomendada es de 1,5 mg., 2 veces al día (dosis diaria total = 3 gr.). En niños no existen datos.</p>
<p>Contraindicaciones</p>	<p>Hipersensibilidad al micofenolato de mofetilo o al ácido micofenólico. Lactancia, embarazo.</p>
<p>Principales interacciones</p>	<p>Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.</p> <p>Aciclovir y ganciclovir: Son fármacos que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular, cuando está deteriorada la función renal puede elevarse la concentración de ambas sustancias. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes.</p> <p>Lo mismo ocurre con probenecid u otras sustancias con secreción tubular renal que pueden ver modificadas su concentración plasmática.</p> <p>Los antiácidos e inhibidores de la bomba de protones, así como la colestiramina, los medicamentos que interfieren en la circulación enterohepática y la rifampicina, pueden reducir la eficacia del MMF.</p> <p>Los anticonceptivos orales no se vieron modificados por la administración simultánea del MMF y no se ha establecido el balance beneficio/riesgo del micofenolato mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus.</p> <p>Las vacunas con organismos vivos no deben administrarse a pacientes con respuesta inmune deteriorada y la respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida.</p>

Efectos adversos principales	<p><u>Muy frecuentes</u> ($\geq 1/10$): sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster, leucopenia, trombocitopenia, anemia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas.</p> <p><u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Infecciones e infestaciones, cáncer cutáneo y tumor benigno de la piel. Pancitopenia, leucocitosis, trastornos metabólicos y de la nutrición, trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso, trastornos vasculares, respiratorios, gastrointestinales, hepatobiliares, trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo, artralgias, alteración renal y trastornos generales: astenia, malestar general, escalofríos ...</p> <p><u>Característicos</u>: frecuentes (hiperplasia gingival, colitis por citomegalovirus, pancreatitis.</p> <p>No conocemos frecuencia: infecciones graves con riesgo para la vida, agranulocitosis, neutropenia, aplasia eritrocitaria pura, casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, reacciones de hipersensibilidad, trastornos congénitos y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.</p>
-------------------------------------	---

MICOFENOLATO SÓDICO:	
Grupo farmacoterapéutico	Inmunosupresores selectivos (código ATC L04AA06)
Presentaciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido micofenólico 180 mg comprimidos gastrorresistentes, 100 comprimidos ▪ Ácido micofenólico 360 mg comprimidos gastrorresistentes, 50 comprimidos
Indicaciones autorizadas en España	Ácido micofenólico está indicado en combinación con ciclosporina y corticosteroides para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a un trasplante renal alogénico .
Farmacocinética	<p>El micofenolato de sodio se absorbe considerablemente tras la administración oral.</p> <p>El MPA se metaboliza principalmente mediante la glucuronil transferasa que lo convierte en el glucurónido fenólico del MPA, glucurónido del ácido micofenólico (MPAG).</p> <p>El MPAG es el principal metabolito del MPA y no manifiesta actividad biológica. La semivida del MPAG es más larga que la del MPA, casi 16 horas y su aclaramiento es de 0,45 l/h. La mayor parte del MPA se elimina en la orina en forma de MPAG.</p> <p>El MPAG secretado en la bilis, se desconjuga por la flora intestinal y el MPA resultante puede ser reabsorbido y producir un 2º pico de concentración alrededor de las 6-8 horas. La exposición global muestra una variabilidad inferior a la C valle.</p>

Posología	<p>La dosis recomendada es de 720 mg administrados dos veces al día (dosis diaria de 1.440 mg). Esta dosis de micofenolato de sodio corresponde a 1 g de micofenolato mofetilo administrado dos veces al día (dosis diaria de 2 g) en términos de contenido de ácido micofenólico (MPA).</p> <p>En los pacientes con trasplante renal <i>de novo</i> el tratamiento con Ácido micofenólico debe iniciarse dentro de las 72 horas posteriores al trasplante.</p> <p><u>Población pediátrica y adolescentes</u></p> <p>No se dispone de datos suficientes que apoyen la eficacia y seguridad de Ácido micofenólico en niños y adolescentes. Se dispone de escasos datos farmacocinéticos sobre los pacientes pediátricos con trasplante renal.</p> <p><u>Población de edad avanzada</u></p> <p>La dosis recomendada en pacientes ancianos es de 720 mg dos veces al día.</p> <p><u>Pacientes con insuficiencia renal</u></p> <p>No se precisan ajustes de dosis en pacientes que experimenten función retardada del injerto renal en el postoperatorio. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben ser controlados cuidadosamente y la dosis diaria de Ácido micofenólico no debe exceder de 1.440 mg.</p> <p><u>Pacientes con insuficiencia hepática</u></p> <p>No se precisan ajustes de dosis en pacientes con trasplante renal afectados de una insuficiencia hepática grave.</p> <p><u>Tratamiento durante los episodios de rechazo</u></p> <p>El rechazo del trasplante renal no induce cambios en la farmacocinética del ácido micofenólico (MPA); no es necesario modificar la posología ni interrumpir la administración de Ácido micofenólico.</p>
Contraindicaciones	<p>Hipersensibilidad al micofenolato de sodio, ácido micofenólico o micofenolato mofetilo o a alguno de los excipientes.</p> <p>Ácido micofenólico está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos altamente efectivos.</p>

**Principales
interacciones**

Se han comunicado las siguientes interacciones entre MPA y otros fármacos:

Aciclovir y ganciclovir

No se ha estudiado el potencial de mielosupresión en pacientes que reciben tratamiento con Ácido micofenólico y aciclovir o ganciclovir. Cuando aciclovir/ganciclovir y Ácido micofenólico se administran concomitantemente, cabe esperar un aumento de los niveles de glucurónido del ácido micofenólico (MPAG) y de aciclovir/ganciclovir, posiblemente como resultado de una competición por la vía de secreción tubular.

Agentes gastroprotectores

Antiácidos que contengan magnesio y aluminio se pueden utilizar de forma intermitente para el tratamiento de la dispepsia ocasional. Sin embargo, no se recomienda el uso diario, crónico de antiácidos que contengan magnesio y aluminio con Ácido micofenólico, debido al potencial para disminuir la exposición del MPA y reducir la eficacia.

Colestiramina y fármacos que se unen a los ácidos biliares

Debería tenerse precaución cuando se coadministran fármacos o tratamientos que puedan unirse a los ácidos biliares, como los secuestradores de ácidos biliares o carbón activado vía oral, debido al potencial para disminuir la exposición del MPA y por lo tanto, reducir la eficacia de Ácido micofenólico.

Ciclosporina

Cuando se administra conjuntamente con Ácido micofenólico, la ciclosporina puede disminuir la concentración de MPA (en un 20% aproximadamente, extrapolado de los datos de micofenolato mofetilo), pero se desconoce exactamente en qué medida ya que no se ha estudiado esta interacción. Sin embargo, no modifica la posología recomendada de Ácido micofenólico.

Vacunas de organismos vivos

No deben administrarse este tipo de vacunas a pacientes con alteración de la respuesta inmunitaria. La respuesta de anticuerpos frente a otras vacunas puede verse reducida.

Efectos adversos principales	<p><u>Muy frecuentes</u> ($\geq 1/10$): Infección viral, bacteriana, fúngica, diarrea.</p> <p><u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Infección vías respiratorias altas, neumonía, anemia, trombocitopenia, cefalea, tos, trastornos gastrointestinales (distensión abdominal, dolor, dispepsia, náuseas), alteración parámetros función hepática y aumento de creatinina en sangre, fatiga, pirexia.</p> <p><u>Característicos</u>: Infecciones graves a veces potencialmente letales, neutropenias, leucopenia, aplasia pura de glóbulos rojos, casos aislados de morfología anormal de neutrófilos, colitis, gastritis por CMV, perforación intestinal, úlceras gástricas y úlceras duodenales.</p>
-------------------------------------	--

3.- SITUACIÓN ACTUAL DEL MEDICAMENTO EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Las siguientes tablas están basadas en los datos suministrados por la Dirección General de Farmacia, relativos a las prescripciones del año 2016. Se ha tomado como Dosis diaria definida (DDD) de Micofenolato sódico 2 x 720 mg = 1440 mg. equivalentes a 2000 mg de micofenolato de mofetilo. A partir de la posología se ha calculado la DDD de cada tratamiento y se han tenido en cuenta solo los días de tratamiento comprendidos entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2016. Con esto se ha determinado el número de DDD en el año 2016 asociados a cada prescripción.

Un resumen de lo más relevante de la distribución de la prescripción según el diagnóstico asociado a la misma es el que se recoge en la tabla siguiente:

Distribución de las prescripciones por diagnóstico. Año 2016.

Código	Diagnóstico	DDD totales	% DDD
V42.X	Trasplantes	526.988	74,0%
710.X, 695.X	Enfermedades difusas de tejidos conectivos + afecciones eritematosas ¹	47.342	6,6%
358.X	Miastenia gravis	33.257	4,7%
580X, 581.X, 582.X, 583.X, 585X	Nefropatías ²	27.554	3,9%
446.X, 447.X	Vasculitis	9.767	1,4%
070.X y 571.X	Hepatopatías crónicas ³	5.781	0,8%
694X	Dermatosis Bullosa	4.624	0,6%
996.X	Complicaciones de órgano trasplantado	4.296	0,6%
359.X	Distrofias musculares y Miopatías⁴	3.759	0,5%
	Resto	49.121	6,9%
	TOTAL	712.487	

¹: Incluye lupus eritematoso

²: Incluye síndrome nefrótico, nefrítico, nefropatía crónica y glomerulonefritis

³: Incluye cirrosis.

⁴: Incluye 190 códigos diagnósticos diferentes agrupados a 3 dígitos.

Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

El código V42 que incluye los trasplantes se desglosa de la siguiente manera:

Distribución de las prescripciones del grupo V42 (trasplantes) por órgano trasplantado.

Año 2016.

Código	Diagnóstico	DDD	% DDD
	o	totales	
V42.0	T. renal	302.779	57,5%
V42.7	T. hepático	129.031	24,5%
V42.1	T. cardíaco	74.943	14,2%
V42.6	T. pulmonar	8.978	1,7%
	T. otros	11257	2,1%
TOTAL		526.988	

4.- PROBLEMA DE SALUD

El trasplante pulmonar (TP) es una opción de tratamiento bien consolidada en pacientes con enfermedad respiratoria crónica avanzada. El TP está implantado en la mayor parte de los países desarrollados desde hace más de 15 años y muchos países en vías de desarrollo están iniciando sus propios programas. Los datos indican que es una actividad en crecimiento. Se puede establecer un cálculo aproximado que sitúa la actividad mundial en alrededor de 2.900-3.000 TP por año. En España, líder en generación de órganos gracias a una sociedad concienciada y a un sistema de coordinación genuino, el TP ha tenido un desarrollo en consonancia. Nuestro país, que representa aproximadamente el 0,8% de la población mundial, realiza alrededor del 6% de los TP que se hacen anualmente en el mundo. Esta cifra, cercana a los 200 TP anuales, tiene buenas perspectivas de ser superada en el futuro cercano, dando a los pacientes en fallo respiratorio crónico una posibilidad de poder beneficiarse de un TP.

Existen pocos estudios que analicen la eficacia de los fármacos inmunosupresores en el trasplante pulmonar. La mayor parte de estudios son retrospectivos, establecen comparaciones con controles históricos o incluyen un escaso número de pacientes. Por ello, las prácticas de inmunosupresión empleadas en la mayor parte de centros de trasplante pulmonar, se basan en los resultados obtenidos en otros órganos y en los datos del registro internacional, que almacena más de 30.000 procedimientos.

Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

La inmunosupresión en el trasplante pulmonar puede ser considerada en distintas etapas: inmunosupresión durante el periodo de inducción, inmunosupresión de mantenimiento, tratamiento del rechazo agudo y crónico del injerto y manejo del rechazo humoral.

La inmunosupresión moderna se inició hace más de 30 años con la introducción de la ciclosporina A (CyA), que en combinación con la azatioprina y los corticoides, ha constituido la base de la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante pulmonar. La introducción de nuevos inmunosupresores como el tacrolimus (Tac), el micofenolato (MCF), o los inhibidores TOR (mTOR), ha permitido ampliar los esquemas de inmunosupresión con objeto de obtener la máxima eficacia inmunosupresora, con los menores efectos adversos, e "individualizar la inmunosupresión" en cada paciente en concreto, en función del riesgo de rechazo y la comorbilidad subyacente. Los esquemas de inmunosupresión de mantenimiento actualmente empleados se fundamentan en una triple terapia constituida por los inhibidores de la calcineurina (ICN), CyA o Tac, asociados a un antimetabolito, azatioprina (Aza) o MCF, y corticoides. Los inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus) se han introducido como alternativa a los antimetabolitos y ocasionalmente en sustitución de los ICN, con resultados dispares. El esquema de inmunosupresión empleado con mayor frecuencia en el trasplante pulmonar es la combinación Tac/MMF/corticoides.

Tras un episodio de rechazo la inmunosupresión de mantenimiento debe ser revisada y "optimizada". Cuando el rechazo agudo se produce sin ningún factor desencadenante conocido y en presencia de niveles óptimos de inmunosupresión, deberemos considerar un cambio en la inmunosupresión de mantenimiento y/o la adición de un mTOR.

5.- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

La información incluida en este REMFI es una adaptación del "PROTOCOLO FARMACOTERAPÉUTICO PARA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS FUERA DE FICHA TÉCNICA: INMUNOSUPRESIÓN EN TRASPLANTE PULMONAR" del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, aprobado en Comisión de Farmacia y Terapéutica (acta nº 94 de fecha 28/6/2013). Las propuestas están avaladas por la bibliografía disponible (referenciada al final del presente documento) así como por la amplia experiencia acumulada en el Hospital UP La Fe en el tratamiento del paciente trasplantado pulmonar con estos inmunosupresores.

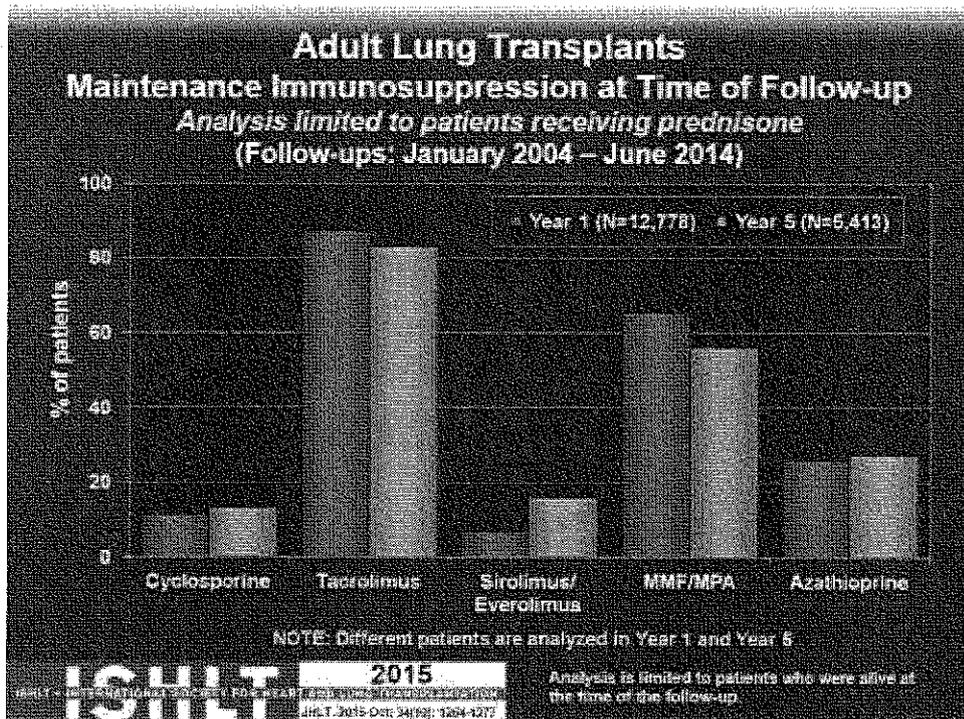
Las principales ventajas de los fármacos incluidos en el protocolo son las siguientes:

- Inmunosupresión adecuada.

Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

- Diferente perfil de efectos adversos de tacrolimus frente a ciclosporina.
- Menor incidencia de bronquiolitis obliterante en los pacientes tratados con Tacrolimus.
- Estabilización de la función pulmonar en pacientes con síndrome de bronquiolitis obliterante tras sustitución de ciclosporina por tacrolimus.
- Mayor eficacia de micofenolato frente a azatioprina en combinación con ciclosporina o tacrolimus.
- Everolimus:
 - Mejoría de la función renal.
 - Permite ahorrar anticalcineurínico
 - Prevención del rechazo agudo precoz.
 - Prevención y tratamiento de estenosis de la sutura bronquial
 - Tratamiento del rechazo crónico (fase temprana del BOS).
 - Inmunosupresión adecuada en caso de retirada de anticalcineurínico por neurotoxicidad.
 - Manejo de pacientes con linfoma.
 - Manejo de pacientes con replicación frecuente CMV.

En la siguiente imagen puede verse el grado de utilización del micofenolato de mofetilo para el mantenimiento de pacientes trasplantados de pulmón, en comparación con el resto de inmunosupresores.



CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE INSPECCIÓN:

1.- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Para profilaxis y tratamiento del rechazo en pacientes trasplantados pulmonares en el que el micofenolato se utiliza, junto a tacrólimus y corticoides, en diferentes esquemas de triple terapia inmunosupresora.

2.- POSOLOGÍA

Los inmunosupresores considerados en este REMFI forman parte de diferentes esquemas de triple terapia (junto a corticoides) inmunosupresora:

- Posología adulto (dosis inicio con ajustes posteriores):
 - o IV: 1 g/12h
 - o Oral: 1,5 g/12 h
- Posología pediátrica (dosis inicio con ajustes posteriores):
 - o Oral/IV: 600 mg/m²/12 h (400 mg/m²/8h)
 - o Alternativamente:
 - SC 1,25-1,5 m²: 750 mg/12 h.
 - SC > 1,5 m²: 1 g/12 h.

En pacientes trasplantados de pulmón, se pueden requerir dosis superiores a las indicadas por problemas de absorción, especialmente en pacientes pediátricos y pacientes con fibrosis quística.

3.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y RETIRADA

Hoy por hoy el tratamiento inmunosupresor en trasplantados pulmonares es indefinido, con ajustes de dosis y/o de tipo de inmunosupresor en función de tolerancia y medición de niveles plasmáticos.

Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

Condiciones de prescripción:

- Prescripción: en Abucasis /MPRE
- Prescripción inicial: Neumólogo/Cirujano torácico con experiencia en trasplante pulmonar.
- Visado: Inspector
- Prescripciones sucesivas: Neumólogo/Cirujano torácico con experiencia en trasplante pulmonar. Se puede autorizar la prescripción del médico de familia o de otro especialista cuando la prolongación esté comprendida dentro de un periodo de tratamiento claramente definido en el momento de la indicación¹.
- Visados sucesivos: Inspector.
- Dispensación: Oficinas de Farmacia
- Financiación: Según acreditación del paciente en SIP.
- Retirada del visado: Condicionado al tiempo de visado autorizado.

4.- DETALLES ADICIONALES EN LA SOLICITUD DEL VISADO DE INSPECCIÓN

Códigos CIE a los que puede asociarse la prescripción:

- **33.5X**: Trasplante de pulmón
- **V58.44**: Asistencia posterior tras trasplante
- **V42.6**: Órgano o tejido sustituido por trasplante (Pulmón)

El informe clínico que el facultativo prescriptor debe remitir a Inspección debe contener los siguientes datos:

- Diagnóstico y evolución clínica.
- Historia farmacoterapéutica: Mención de los medicamentos que esté tomando el paciente y que no estén incluidos en el historial farmacoterapéutico de GAIA.

¹ Por ejemplo, si en la indicación se establece que el tratamiento es para un año, la emisión de recetas de continuación dentro de este año podría realizarse por cualquier otro especialista.

5.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol. 2011;47:303-9
2. Ussetti P. Inmunosupresión en el trasplante pulmonar. In:; editors. Trasplante al día [Internet]. 1 ed. Barcelona (Spain): Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 01/10/2013 [cited 2014 Nov 19]. <http://goo.gl/SOvXw4> .
3. McShane PJ, Bhorade S. Maintenance immunosuppression following lung transplantation. UpToDate (last updated 26/07/2012). www.uptodate.com. 2013
4. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, de La Torre M, Varela A, Zurbano F, Mons R, Morales P, Pastor J, Salvatierra A, de Pablo A, Gámez P, Moreno A, Solé J, Román A. Registro Español de Trasplante Pulmonar: primer informe de resultados (2006-2010). Arch Bronconeumol, 2013;49:70-8.
5. Neurohr C, Huppmann P, Zimmermann G et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as first line immunosuppression after lung transplantation. European society for Organ Transplantation 22 (2009) 635-643.
6. Fan Y, Xiao YB, Weng YG. Tacrolimus versus cyclosporine for adult lung transplant recipients: A meta-analysis. Transplantation Proceedings (2009), 41, 1821-1824.
7. Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of a 2-center prospective randomized trial. The journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2003, 125 (4):891-900.
8. Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, Roman A, Aris R, Solé A, Hmissi A, Pirron U. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. American Journal of Transplantation 2006;6:169-177.
9. Borro JM, Bravo C, Solé A, Ussetti P, Zurbano F, Lama R, De la Torre M, Román A, Pastor A, Laporta R, Cifrián JM, Santos F. Conversion from cyclosporine to tacrolimus stabilizes the course of lung function in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. Transplant Proc. 2007 Sep;39(7):2416-9.
10. Borro JM, Calvo V, Morales P, Morant P, Sales G, Ferrer J. El trasplante pulmonar en la fibrosis quística. An Esp Pediatr 1996;45:505-10.

Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

11. Lázaro-Carrasco MT, Morales P, Ferreiro MJ, Borro JM, Varela A, Vicente R, Ramos F, Estada JA. Trasplante pulmonar en la fibrosis quística. Resultados de la Clínica Puerta de Hierro (Madrid) y el Hospital La Fe (Valencia). Rev Clin Esp 1999;199: 280-4.
12. Corris P, Glanville A, McKneil K, Wahlers T, Mamelock R, Knoop C, Egan J, Speich R, Martensson G, Svendsen U, Hummel M, Borro J, Carreño MC, Morales P, Varela A, Bravo C, Chan C, Lama R, Román A, Salvatierra A, Van Der Bij O, Verleden G, Bell S, Caubarrere L, Stern M, Eriksson L, Geiran O, Guillemain R. One year analysis of an ongoing international randomized study of mycophenolate mofetil (MMF) vs azathioprine (AZA) in lung transplant. J Heart Lung Transplant 2001;20:149-150.
13. Roman A, Ussetti P, Zurbano F, Borro JM, Solé A, Carreño MC, Santos F. A retrospective 12-month study of conversion to everolimus in lung transplant recipients. Transplant Proc. 2011; 43(7): 2693-8.
14. Gullestad L, Mortensen SA, Eiskjaer H, et al. Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurina inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial. Transplantation 2010; 90(12): 1581-9.
15. De Pablo A, Santos F, Solé A, et al. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. Transplantation Reviews 2013; 27: 9-16.
16. Treede H, Glanville AR, Klepetko W et al Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: Results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2012; 31: 797-804