



## Manejo de sirolimus en la práctica clínica

F. Oppenheimer<sup>1</sup>, A. Alonso<sup>2</sup>, M. Arias<sup>3</sup>, J. M. Campistol<sup>1</sup>, M. González Molina<sup>4</sup>, J. M. González Posada<sup>5</sup>, J. M. Grinyó<sup>6</sup>, J. M. Morales<sup>7</sup>, A. Sánchez Fructuoso<sup>8</sup>, J. Sánchez-Plumed<sup>9</sup> y J. C. Ruiz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clinic. <sup>2</sup>Hospital Juan Canalejo. <sup>3</sup>Hospital Marqués de Valdecilla. <sup>4</sup>Hospital Carlos Haya. <sup>5</sup>Hospital Universitario Tenerife. <sup>6</sup>Hospital de Bellvitge. <sup>7</sup>Hospital Doce de Octubre. <sup>8</sup>Hospital Clínico. <sup>9</sup>Hospital La Fe

### HIPERLIPIDEMIA Y FACTORES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Ya desde los primeros estudios de combinación mantenida con ciclosporina más esteroides, se observó que los pacientes que además recibían la rama con dosis más altas de sirolimus (SRL), presentaban cifras mayores de colesterol y triglicéridos que los pacientes que recibían sirolimus a dosis menores o azatioprina<sup>1,2</sup> o placebo<sup>2,3</sup>. Se ha intentado analizar la contribución de esta hiperlipidemia a un eventual mayor riesgo cardiovascular postrasplante mediante el índice de Framingham<sup>4</sup>, si bien es de destacar, que este índice de Framingham no es buen predictor para la población de trasplantados renales<sup>5</sup>, y que no tiene en cuenta el estado de la función renal<sup>6-8</sup>. El grupo de Kahan revisó su experiencia con la combinación de sirolimus, ciclosporina y esteroides de manera retrospectiva<sup>9</sup>. En el análisis multivariante, los factores asociados a la aparición de hipercolesterolemia fueron en orden decreciente de importancia: los niveles C2 de CsA, los niveles previos de colesterol pretrasplante, los niveles valle de sirolimus y la dosis acumulada de esteroides. Los factores asociados a la aparición de hipertrigliceridemia fueron en orden decreciente de importancia: los niveles previos de triglicéridos pretrasplante y los niveles valle de sirolimus.

En cuanto a si sirolimus es más hiperlipemiente que ciclosporina, los estudios 207 y 210 que compararon ciclosporina frente a sirolimus a niveles que a día de hoy parecen extremadamente altos (20-30 ng/ml), mostraron que las cifras de colesterol eran mayores en este último. Estos estudios también sugerían que la hiperlipidemia es nivel – dependiente<sup>10</sup>, aunque estas diferencias no eran significativas más allá de los 12 meses postrasplante cuando los niveles iniciales de sirolimus fueron atenuándose. De manera similar, un ensayo del grupo de Cleveland

que usó basiliximab, micofenolato y esteroides y aleatorizó a los pacientes a recibir sirolimus o ciclosporina, no mostró diferencias en cuanto al colesterol entre ambos brazos, aunque un mayor número de pacientes con sirolimus recibían tratamiento con hipolipemiantes<sup>11</sup>. El tipo de hiperlipidemia asociada a la combinación sirolimus-ciclosporina parece consistir en un aumento de colesterol total, colesterol LDL, apo-B100, apoC-III, el pool de ácidos grasos libres y triglicéridos, sin que parezcan afectarse los niveles de apo A-1. La actividad de la lipoproteína lipasa está disminuida, aunque de manera similar a los esquemas de ciclosporina con micofenolato<sup>12-14</sup>. Para completar el cuadro de alteraciones lipoproteicas, algunos estudios tanto en experimentación animal<sup>15,16</sup> como en clínica<sup>17</sup> sugieren que sirolimus aumenta también la fracción HDL, la cual según Kasiske y cols., es la más importante de las alteraciones en la fracción de lipoproteínas de cara a los eventos cardiovasculares<sup>18</sup>. El análisis del riesgo cardiovascular del ensayo clínico 310, en el que se comparaba la combinación de ciclosporina junto con sirolimus frente a sirolimus a niveles más altos, mostró que la tendencia a mayor hipercolesterolemia en el grupo de SRL era a expensas tanto de HDL como de LDL<sup>19</sup>.

Se ha sugerido que los cambios en el perfil lipoproteico de la combinación de ciclosporina con sirolimus serían similares a la observada en situaciones de resistencia a la insulina. Actualmente existen datos contradictorios sobre el papel de sirolimus en el metabolismo glucídico. Araki y cols., han analizado de manera retrospectiva el desarrollo de diabetes postrasplante en sus cohortes de pacientes mantenidos con ciclosporina, tacrolimus o sirolimus, todos más micofenolato con esteroides. En el análisis multivariante, el tratamiento con tacrolimus, el peso, la edad y los tratamientos antirechazo se asociaban al desarrollo de diabetes<sup>20</sup>. El grupo de Bari ha encontrado que en las retiradas del inhibidor de la calcineurina y comienzo con sirolimus aumenta la resistencia a insulina<sup>21</sup>, correlacionándose esta con un aumento de triglicéridos<sup>21</sup>, mientras que Havrdova y cols., han encontrado mejores índices de respuesta a insulina con sirolimus que con micofenolato mofetil<sup>22</sup>. Recientemente se ha demostra-

**Correspondencia:** Dr. Federico Oppenheimer  
Servicio de Nefrología  
Hospital Clinic  
Barcelona  
E-mail: oppenhei@medicina.ub.es

do que la kinasa S6, un efector de mTOR, mediaría una inhibición de la señalización de insulina, tal que ratones con delección selectiva de S6K1 presentarían una resistencia a la obesidad inducida por dieta, y una mejor respuesta hipoglucémica a la insulina<sup>23</sup>. Algunos autores han sugerido por ello, que sirolimus (u otros inhibidores directos de S6K1) podrían ser beneficiosos en desórdenes metabólicos como la diabetes tipo II caracterizada por resistencia a la insulina<sup>24,25</sup>. La relevancia de mTOR en el control de la obesidad podría explicar observaciones antiguas en pacientes adultos con ciclosporina y esteroides que mostraban menores incrementos significativos de peso cuando eran tratados además con sirolimus en vez de placebo. De manera similar el grupo de Texas encontró que en pacientes pediátricos tratados con sirolimus el IMC parecía ser menor que en aquellos tratados con ciclosporina<sup>26</sup>. Las experiencias clínicas con sirolimus no sugieren un efecto hiperglucémico relevante de sirolimus e incluso este se ha usado con éxito en intolerancias glucémicas posttrasplante<sup>27</sup>. Desgraciadamente la prevalencia de los criterios de síndrome metabólico no ha sido recogida en los estudios clínicos con sirolimus.

A pesar del constatado efecto hiperlipidémico de sirolimus diversas características del fármaco pueden hacer que el perfil cardiovascular final de sirolimus sea favorable. Parte de estas evidencias son preclínicas como:

- En ratones hiperlipidémicos deficientes en APO-E se demuestra que la administración de sirolimus disminuye la placa ateromatosa aórtica<sup>15, 28</sup>.
- Sirolimus inhibe *in vivo* la proliferación intimal producida por daño mecánico<sup>29</sup> o inmunológico<sup>30</sup>.
- Sirolimus previene<sup>31</sup> y controla<sup>32</sup> el desarrollo de hipertrofia ventricular por sobrecarga en modelos murinos.
- Sirolimus disminuye el acumulo intracelular en células mesangiales al aumentar la expulsión de la célula mediante la sobreexpresión de proteínas de transporte como ABC A1 y PPAR $\gamma$ , y al disminuir la entrada mediante la disminución de los receptores de LDL y VLDL<sup>33</sup>.

Asimismo, diversas experiencias clínicas sugieren un perfil cardiovascular favorable:

- En el ensayo de combinación de sirolimus más ciclosporina con posterior retirada de esta, no había diferencias en cuanto a los eventos cardiovasculares entre ambos brazos a los dos años de seguimiento<sup>34</sup>. El grupo de Kahan no observó más eventos cardiovasculares a 3 años en el

grupo tratado con sirolimus frente al no tratado, a pesar de la constatación del efecto hiperlipidémico de sirolimus<sup>9</sup>.

- Asimismo, la retirada de ciclosporina consiguió unas menores cifras de tensión arterial sistólica, diastólica y media desde el comienzo de la retirada del inhibidor de la calcineurina<sup>19, 35-37</sup>. La retirada de tacrolimus de un régimen con sirolimus tiende también a mejorar la tensión arterial diastólica<sup>38</sup>. Un reciente meta-análisis de ensayos de retirada de los inhibidores de la calcineurina confirma estos hallazgos<sup>39</sup>.
- En trasplante cardíaco, el ensayo aleatorizado que comparó sirolimus frente a azatioprina, ambos con ciclosporina y esteroides, mostró mejores tasas de enfermedad vascular del injerto medido por ultrasonido intravascular en el grupo de sirolimus<sup>40</sup>. Asimismo, es capaz de lograr un cierto control de la enfermedad vascular del injerto una vez establecida esta<sup>41</sup>.
- Dos estudios han testado la eficacia de una administración corta oral de sirolimus para tratar diversas formas de estenosis coronarias<sup>42-44</sup>, aunque otros no han encontrado una razón riesgo / beneficio aceptable<sup>45</sup>.

## Recomendaciones

Hasta que el papel de sirolimus sobre el metabolismo lipídico y en la patogenia de la aterosclerosis no esté firmemente establecida, la hiperlipidemia asociada a sirolimus debe tratarse intensamente siguiendo las recomendaciones del panel III del National Cholesterol Evaluation Program que persiguen alcanzar una cifra de LDL inferior a 130 mg/dl<sup>46</sup> o incluso las dirigidas a la población de enfermos renales que abogan por cifras de LDL menores de 100 mg/dl<sup>47</sup>. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre sirolimus y atorvastatina<sup>48,49</sup>. No se han reportado episodios de rabiomiolisis en el uso conjunto de estatinas y sirolimus<sup>10</sup>, pero se debe estar vigilante de la posible aparición de sintomatología muscular<sup>50</sup>.

Es necesario seguimientos a largo plazo de los pacientes con sirolimus para observar la mortalidad y morbilidad cardiovascular a largo plazo. Asimismo, los futuros ensayos tanto de novo como en conversión con sirolimus deberían incluir la determinación de otros factores de riesgo cardiovascular como proteína C reactiva, homocisteína, incidencia de síndrome metabólico, parámetros de disfunción endotelial, índices de resistencia a la insulina, etc.

Dado que la respuesta de la hiperlipidemia asociada a sirolimus es bastante satisfactoria, no se

puede contraindicar sirolimus a aquellos pacientes con hiperlipidemias importantes pretrasplante. Por otro lado, aunque la incidencia de hiperlipidemia asociada a sirolimus es bastante frecuente, no parece necesario iniciar un tratamiento preventivo con estatinas al iniciar sirolimus.

Datos preliminares sugieren que la combinación de SRL con tacrolimus<sup>51</sup> o con micofenolato mofetil<sup>11</sup> sería menos hiperlipidémica que la combinación con CsA<sup>17</sup>.

## ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

### Anemia

En los ensayos de desarrollo de sirolimus parecían encontrarse menores cifras de hemoglobina en los grupos de mayor exposición a sirolimus y en las combinaciones de este con un antimetabolito (véase tabla I).

El estudio 310 evaluó la eliminación de la ciclosporina a los 3 meses postrasplante tras un régimen triple de sirolimus, ciclosporina y esteroides<sup>35-37</sup>. Durante todo el seguimiento del ensayo hasta los cinco años, los niveles medios de hemoglobina fueron significativamente más altos en el grupo de eliminación de ciclosporina comparado con el grupo de mante-

nimiento con los tres fármacos, a pesar de una mayor exposición a sirolimus en el primer grupo y para un uso similar de eritropoyetina en ambos brazos<sup>52</sup>. Este hallazgo podría deberse al efecto sinérgico de la combinación de ciclosporina junto con sirolimus disminuyendo la celularidad de la médula ósea como ha sido demostrado en modelos murinos<sup>16</sup>, o bien a la mejor función renal obtenida al retirar ciclosporina.

En cuanto a si el efecto anemizante de sirolimus es mayor o menor que el de micofenolato, un análisis retrospectivo de la universidad de Cleveland comparó dos cohortes de trasplantes, siendo la anemia más prevalente en el grupo de sirolimus<sup>53</sup>. Sin embargo, un análisis parecido de la Universidad de Philadelphia encontró el hallazgo opuesto<sup>54</sup>. Por otro lado, la combinación de dos fármacos con efecto anemizante podría potenciar sus efectos. Algunos estudios han comparado la evolución de la cifra de hemoglobina en la combinación sirolimus con micofenolato frente a la combinación ciclosporina con micofenolato encontrando una tendencia a una mayor anemización con el primer régimen al principio del tratamiento tendiendo a igualarse al final del primer año<sup>11,55-57</sup>.

La anemia asociada a sirolimus se ha descrito como arregenerativa con ferritina alta<sup>58</sup>. Algunos datos aislados sugieren que se observa un descenso del volumen corpuscular medio casi universal<sup>55,58,59</sup>, así como de la hemoglobina corpuscular media y de la concentración de hemoglobina corpuscular media<sup>60</sup>. La respuesta al tratamiento con hierro no parece ser eficaz<sup>53,60</sup>. En conversiones a sirolimus se han reportado a menudo disminuciones de la cifra de hemoglobina, que han precisado el tratamiento temporal con eritropoyetina<sup>61</sup>, sin que por el momento, al igual que en otros cuadros anémicos postrasplante quede claro su utilidad<sup>62</sup>.

La anemización asociada a sirolimus podría deberse a varios mecanismos de acción: interferencia con la proliferación de los progenitores eritroides más primitivos<sup>63</sup> más evidente en combinaciones con ciclosporina<sup>16</sup>, o cierta resistencia a la acción de la eritropoyetina<sup>64</sup>. Por otro lado, el perfil de anemia microcítica adquirida sin ferropenia sugiere una alteración del metabolismo del hierro, que podría ser encuadrada en dos entidades diferentes: a) una anemia de trastorno crónico, sin que por el momento se haya relacionado sirolimus con una evidencia de inflamación ni clínica ni analítica (hepcidina, una proteína de fase aguda que se considera mediadora en la anemia de la inflamación, no se encuentra afectada por sirolimus<sup>60</sup>); o b) una anemia sideroblástica inducida por fármacos que podría responder a tratamiento con vitamina B<sub>6</sub>, sin que por el

**Tabla I.** Hemoglobina (g/L) en los ensayos con sirolimus

Ensayo	Tiempo	Todos con ciclosporina y esteroides			
		SRL 2 mg/d	SRL 5 mg/d	Placebo	AZA
301 <sup>1,2</sup>	Mes 1	101	101	–	100
	Mes 24	131	131	–	135
302 <sup>2,3</sup>	Mes 1	99	97	98	–
	Mes 24	134 <sup>a</sup>	133 <sup>a</sup>	142	–
	Tiempo	Todos con esteroides			
		SRL + AZA	CsA + AZA		
207	Mes 1	93 <sup>b</sup>	110		
	Mes 24	137	135		
				SRL + MMF	CsA + MMF
210	Mes 1			99 <sup>c</sup>	108
	Mes 24			141	133

<sup>a</sup>p < 0,01 versus placebo; <sup>b</sup>p < 0,001; <sup>c</sup>p < 0,05.

momento se haya descrito la presencia de sideroblastos en anillo medulares.

**Recomendaciones**

Varios asistentes a la reunión manifestaron que la anemia se observaba más frecuentemente en conversiones que en usos «de novo» y especialmente en población añosa. Se consideraba a la anemia clínicamente más relevante que la leucopenia o trombocitopenia. La anemia asociada a sirolimus post-trasplante es probablemente multifactorial e influida por situaciones de insuficiencia renal avanzada, y tratamientos concomitantes como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II o micofenolato mofetil. En lo que respecta a este último, en las conversiones debería tenerse en cuenta que la retirada de ciclosporina puede conllevar un aumento en los niveles de MPA<sup>65-69</sup>, por lo que parece razonable limitar la dosis máxima de MMF a 1 g/d, o monitorizar los niveles.

**Leucotrombopenia**

En los ensayos de desarrollo de sirolimus, se observó que tanto la cifra de leucocitos como la de plaquetas, si bien tendían a ser estadísticamente menores en los grupos de mayor exposición a sirolimus y en las combinaciones con un antimetabolito, los valores alcanzados estaban muy lejos de ser clínicamente significativos. En la tabla II se representa la cifra de plaquetas en diversos ensayos, siendo la de leucocitos muy similar a ésta.

Hong y Kahan presentaron los resultados de un estudio retrospectivo en el que comparaban la terapia inmunosupresora de ciclosporina más esteroides frente a la de sirolimus más ciclosporina y esteroides. Observaron un incremento de 2,2 veces en el riesgo relativo de trombopenia (definida como menos de 150 \*10<sup>9</sup>/L) en el grupo de SRL. Se evidenció trombopenia en el 78% de los pacientes del grupo SRL, apareciendo en el 88% de los casos durante las primeras 4 semanas del tratamiento. Se observó un riesgo relativo de leucopenia (definida como menos de 5 \*10<sup>9</sup>/L) de 8 veces más en el grupo con SRL. Existía una correlación entre la aparición de trombopenia o leucopenia y la existencia de niveles > 16 ng/ml por HPLC<sup>70</sup>. No se encontró ninguna variable pretrasplante asociada con el riesgo de trombopenia. Más interesante fue el análisis de la evolución de la leucotrombopenia: el 87% de los casos de trombopenia y el 91% de los casos de

**Tabla II.** Plaquetas (\*10<sup>9</sup>/L) en los ensayos con sirolimus

Ensayo	Tiempo	Todos con ciclosporina y esteroides			
		SRL 2 mg/d	SRL 5 mg/d	Placebo	AZA
301 <sup>1,2</sup>	Mes 1	196 <sup>a</sup>	186 <sup>a</sup>	-	208
	Mes 24	222	227	-	225
302 <sup>2,3</sup>	Mes 1	198	191	199	-
	Mes 24	236	215	226	-
Tiempo		Todos con esteroides			
		SRL + AZA	CsA + AZA		
207	Mes 1 <sup>b</sup>	161	261		
	Mes 24 <sup>c</sup>	202	262		
				SRL + MMF	CsA + MMF
210	Mes 1 <sup>b</sup>			182	233
	Mes 24 <sup>d</sup>			173	213

<sup>a</sup>p < 0,05 comparado frente a Aza; <sup>b</sup>p < 0,001; <sup>c</sup>< 0,05; <sup>d</sup>p < 0,01.

leucopenia mejoraron espontáneamente sin ninguna intervención. En el resto de los casos una reducción de la dosis de sirolimus o un cese temporal de este bastaron para resolver el episodio. Ningún paciente necesitó suspender sirolimus de manera definitiva por leucotrombopenia.

El mecanismo del origen de la leucopenia puede residir en una falta de respuesta a diversas citoquinas hemopoyéticas observado *in vitro*<sup>71</sup>.

**MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA**

El registro de la USRDS realizó un análisis del desarrollo de microangiopatía trombótica (MTA) (síndrome hemolítico urémico / púrpura trombótica trombocitopénica) en una cohorte histórica de 15.870 de receptores de trasplante renal entre enero-98 y julio-00<sup>72</sup>. En el análisis multivariante encontraron los siguientes factores de riesgo para SHU de novo: edad receptor (< 35 años vs > 57), Hazard ratio 5,8; edad donante (> 48 años vs < 24), HR 3,1; sirolimus al alta hospitalaria, HR 2,6; receptor masculino, HR 0,5. Dada la ausencia de significación del uso de sirolimus en la inducción, junto con la incapacidad para trazar las causas de los cambios de inmunosupresión, hacían a los autores pedir precaución al valorar estos resultados que podrían re-

flejar que sirolimus estaba presente al alta hospitalaria como consecuencia de un rescate a pacientes con MTA.

### SRL en tratamientos concomitantes con inhibidores de la calcineurina

En los estudios de fase III, en los que todos los pacientes se encontraban con ciclosporina y prednisona, se recogieron varios casos de síndrome hemolítico urémico (SHU) que se especifican en la tabla III.

Se observó un aumento de la tasa de SHU en el estudio 302. En un solo centro se diagnosticó de SHU/PTT en 6 de los 18 pacientes aleatorizados. Los casos de SHU/PTT fueron generalmente reversibles con la suspensión de CsA, SRL o ambas.

El grupo de la Universidad de Texas realizó una revisión retrospectiva de sus pacientes trasplantados con la combinación CsA, SRL y esteroides<sup>73</sup>. De los 672 pacientes tratados con esta combinación, 10 (1,5%) desarrollaron SHU. De estos 10 pacientes, 7 presentaban otros efectos adversos concomitantes, como rechazo agudo o infecciones (herpes simplex y pancolititis). En 7 de los 10 casos, una glomerulonefritis era la causa de la enfermedad renal terminal. La media de las concentraciones de fármacos era de 294 ng/ml de CsA y 20 ng/ml de sirolimus, ligeramente superiores a sus niveles diana. El tratamiento de estos pacientes incluyó la retirada de sirolimus (se reintrodujo posteriormente en tres pacientes) o ciclosporina (se reintrodujo en seis). A las 24 semanas post-diagnóstico 9 de los 10 riñones eran normofuncionantes (media Cr sérica 1,6 ± 0,59 mg/dl). Al décimo paciente se le realizó una transplantectomía y falleció por una trombopenia refractaria, infección por *Aspergillus* y fallo multiorgánico.

Se han reportado otros casos de microangiopatía trombótica, en el seno de tratamientos concomitan-

tes con inhibidores de la calcineurina<sup>74-76</sup>. En algunos de estos casos se procedía a suspender el sirolimus<sup>74-76</sup> y en otros el inhibidor de la calcineurina<sup>74</sup>. En trasplante de progenitores hemopoyéticos, el grupo del Dana Farber sugiere que la combinación de sirolimus y tacrolimus consigue bajas tasas de enfermedad injerto contra huésped y mucositis, pero a expensas de mayor frecuencia de un tipo de síndrome hemolítico urémico de mejor pronóstico que en sus series históricas con ciclosporina<sup>77</sup>. Se ha sugerido igualmente que el síndrome hemolítico urémico sería más frecuente en el seno de tratamientos conjuntos de sirolimus con ciclosporina que con tacrolimus, quizá debido a que esta combinación induciría mayor necrosis de células endoteliales<sup>78</sup>.

### SRL en tratamientos concomitantes sin inhibidores de la calcineurina

También se han comunicado ocho casos de microangiopatía trombótica en el seno de regímenes libres de inhibidores de la calcineurina<sup>79-83</sup>, si bien en dos de estos casos la causa de la enfermedad renal crónica que motivó el trasplante era un síndrome hemolítico urémico no epidémico primario<sup>80</sup>. Algunos de estos casos podrían asociarse a una disminución intrarrenal de vascular endothelial growth factor (VEGF)<sup>82</sup>.

### SRL en tratamientos de rescate de inhibidores de la calcineurina

Por otro lado, se ha descrito el uso exitoso de sirolimus en la conversión de receptores de trasplante con historia de SHU secundarios a inhibidores de calcineurina<sup>27, 84-91</sup>.

Franco y cols., comunicaron el uso de sirolimus en 10 pacientes con SHU «de novo» demostrado por biopsia. Tras proceder a una retirada brusca del inhibidor de la calcineurina, se observó una mejoría significativa de la función renal al mes del trasplante. Al finalizar los 19 meses de seguimiento medio, 8 de los 10 pacientes mantenían el injerto, otro de los pacientes estaba en hemodiálisis y otro había fallecido por sepsis al poco de comenzar con sirolimus<sup>86</sup>. En la Universidad de Tennessee, comunicaron 12 casos de conversión rápida a sirolimus por SHU, añadiendo daclizumab a aquellos pacientes trasplantados de riñón y páncreas. Este se resolvió en todos los casos con confirmación histológica en los cinco casos biopsiados<sup>27</sup>.

No queda claro si sirolimus puede ser útil como esquema inmunosupresor en aquellos pacientes en los que el SHU ha sido la causa primaria del trasplante<sup>80, 91</sup>.

**Tabla III.** Tasa (%) de SHU en los estudios 301 y 302

% (n)	Todos con ciclosporina y esteroides			
	SRL 2 mg/d	SRL 5 mg/d	Placebo	AZA
301 y 302 combinados	2,0 (10/502)	5,6* (26/482)	1,6 (2/124)	1,8 (3/161)
301	1,4 (4/284)	4,0 (11/274)	N/A	1,8 (3/161)
302	2,7 (6/218)	7,6**(16/208)	1,6 (2/124)	N/A

\*P < 0,05 SRL 5 mg/d vs. SRL 2 mg/d.

\*\*P < 0,05 test exacto de Fisher entre grupos.

## INFECCIONES

### Infecciones virales

#### *Herpes*

Se han reportado mayor número de lesiones mucosas presumiblemente herpéticas en los pacientes tratados con dosis mayores de sirolimus que en los brazos con azatioprina<sup>1,2</sup> o placebo<sup>2,3</sup>. Dosis aún mayores de sirolimus (niveles de hasta 30 ng/ml) se usaron en un estudio que comparaba la eficacia de sirolimus frente a ciclosporina combinados ambos con azatioprina<sup>92</sup>. Se reportó mucositis por herpes simplex en 10 (24%) de los pacientes con sirolimus, comparado con 4 (10%) de los pacientes con CsA. La mayoría de estos diagnósticos se hicieron por criterios clínicos y no microbiológicos.

No se han observado interacciones clínicamente significativas con aciclovir<sup>49</sup>.

#### *Varicela-zoster*

En el estudio 310 se han reportado más episodios de herpes zoster en el grupo de tratamiento conjunto con ciclosporina, que en el brazo de suspensión de esta<sup>35,93</sup>.

#### *Citomegalovirus*

La experiencia del Dana Farber en trasplante de médula sugiere que la incidencia por citomegalovirus es baja<sup>94</sup>, y similares hallazgos han comunicado diversos grupos en trasplante de novo cardíaco<sup>95</sup>, de hígado<sup>96</sup> o renal<sup>57,97,98</sup>. Asimismo, una de las mayores series de trasplantes renales convertidos a sirolimus, no ha encontrado episodios de reactivación tras la conversión<sup>99</sup>. Similares hallazgos beneficiosos en cuanto a incidencia de citomegalovirus se han observado con otros inhibidores de mTOR como everolimus, tanto en el trasplante cardíaco<sup>100</sup> como en el renal<sup>101</sup>. Estos resultados han llevado a intentar con éxito un tratamiento coadyuvante de sirolimus con ganciclovir en casos de infección por CMV resistente a este último<sup>102</sup>.

#### *Herpes virus 6*

Se ha reportado que las seroconversiones a herpes virus 6 son mayores en regímenes con sirolimus o daclizumab que en el resto<sup>103</sup>.

#### *Virus Epstein-Barr*

Sirolimus controla *in vitro* el crecimiento de líneas linfomatosas transformadas por el virus de Epstein Barr (VEB)<sup>104</sup>. *In vivo*, parece que en series amplias de conversión, no se han reportado reactivaciones<sup>99</sup>.

En adultos tratados con sirolimus, ciclosporina y esteroides en la Universidad de Texas, la incidencia de enfermedad linfoproliferativa postrasplante parecía ser bastante inferior a la encontrada con la combinación tacrolimus más micofenolato<sup>97</sup>. Sin embargo, un ensayo reciente en población pediátrica que usaba daclizumab, inhibidores de la calcineurina, sirolimus y esteroides y que a los 6 meses aleatorizaba a retirar o no los esteroides, tuvo que ser suspendido al encontrarse una incidencia alta de PTLD en los pacientes más jóvenes seronegativos para VEB<sup>105</sup>.

#### *Virus de la inmunodeficiencia humana*

Desde un punto de vista preclínico, sirolimus a dosis muy bajas disminuye la expresión de la quimiocina CCR5 necesaria para la entrada del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los linfocitos T<sup>106</sup>. Además inhibe la apoptosis de los sincitios de linfocitos CD4 inducida por VIH<sup>107,108</sup>.

Desde el punto de vista clínico, una inmunosupresión de mantenimiento con ciclosporina, sirolimus y esteroides, tras inducción con basiliximab, junto con terapia antiretroviral de gran eficacia, consiguió en 40 receptores renales VIH positivos un buen control virológico sin infecciones oportunistas<sup>109</sup>.

Desde el punto de vista farmacocinético, sirolimus de manera similar a otros inmunosupresores tendría interacciones con los inhibidores de la proteasa<sup>48,49,109-111</sup>.

#### *Virus hepatitis*

Los datos preclínicos sobre el papel de sirolimus como antifibrótico hepático<sup>112,113</sup> sugieren que podría tener un papel en el trasplante de receptores seropositivos para virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC). Sin embargo, los datos clínicos disponibles sobre la interacción de sirolimus con VHB o VHC son muy limitados. El grupo de Denver ha reportado su experiencia de trasplante hepático en pacientes VHC positivos en los que ha usado sirolimus como terapia de base sin encontrar diferencias en la supervivencia respecto a sus esquemas anteriores de inmunosupresión<sup>114</sup>. Asimismo, se han reportado dos

casos anecdóticos de buen control virológico del VHC tras la conversión a sirolimus en trasplante hepático<sup>115</sup>. No hay datos respecto a hepatitis B.

#### *Virus BK*

Existen unos mínimos datos contradictorios entre sí: En el trasplante de novo, el grupo de Texas ha reportado una muy baja incidencia de infección<sup>97</sup>. Se ha comunicado la conversión exitosa a sirolimus en cuatro casos que controlaron así la nefritis<sup>116,117</sup>, otro caso de conversión no exitosa<sup>90</sup>, y otros tres casos en los que la nefritis sobrevino en el seno de una combinación de sirolimus, micofenolato e inducción con anticuerpos<sup>118</sup>.

#### **Infecciones fúngicas**

Sirolimus posee actividad antifúngica *in vitro*<sup>119,120</sup>, de hecho inicialmente se identificó como antibiótico antifúngico anti-*Candida albicans*. Tiene actividad contra *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, y *Aspergillus fumigatus*. Presenta sinergia con caspofungina frente a especies de *Aspergillus*<sup>121</sup>. Sirolimus tiene interacciones farmacocinéticas con azoles, dado que estos tienden a aumentar el AUC de sirolimus<sup>48,49,122-124</sup>.

En las primeras experiencias en conversión se reportaron varios casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*) en pacientes que no habían realizado profilaxis<sup>125-127</sup>.

#### **Infecciones bacterianas**

Los ensayos de combinación de sirolimus con ciclosporina no mostraron por lo general más infecciones que en los grupos control<sup>2</sup>. Se han reportado infecciones bacterianas tanto respiratorias como urinarias con sirolimus<sup>97,128</sup>, aunque un estudio aleatorizado entre la combinación tacrolimus-sirolimus frente a tacrolimus-micofenolato no mostró diferencias en cuanto a infecciones bacterianas a 6 meses<sup>129</sup>. La aparición de infecciones bacterianas puede deberse a la capacidad de sirolimus de inhibir la migración de los neutrófilos<sup>130</sup>, así como a la inhibición de la producción de IL-10 por células mononucleares<sup>131</sup>.

#### **Recomendaciones**

La mayoría de los asistentes estuvieron de acuerdo en que no es necesario usar ningún tipo de pro-

filaxis infecciosa extraordinaria al usar sirolimus. Actualmente en la ficha técnica se recomienda la profilaxis contra el *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*) durante el primer año del trasplante<sup>49</sup>, sin que parezcan existir interacciones farmacocinéticas entre el cotrimoxazol y sirolimus<sup>132</sup>.

Aunque los datos sobre el papel de sirolimus sobre CMV son prometedores, de momento la política de profilaxis debe ser similar a la realizada con los inhibidores de la calcineurina o micofenolato mofetil.

#### **EDEMAS**

Dada las dificultades en la cuantificación, la frecuente prevalencia de edemas en la población de trasplantados renales, y el probable infrareporte de estos, existe gran heterogeneidad en la incidencia comunicada de edemas en los ensayos con sirolimus. En este contexto, es especialmente útil el diseño ciego de los ensayos de la combinación de sirolimus con ciclosporina, en los cuales aproximadamente la mitad de los pacientes referían edemas periféricos a los 2 años, sin diferencias con los grupos control de azatioprina y/o placebo<sup>2</sup>.

El grupo del Hospital Necker ha revisado de forma exhaustiva las alteraciones cutáneas en el seno del tratamiento con sirolimus mediante un estudio transversal que evaluó dermatológicamente a todos los pacientes que estaban recibiendo sirolimus desde marzo a junio de 2003<sup>133</sup>. Se encontraron edemas crónicos (definidos como de más de 1 mes de duración, resistentes a diuréticos y sin causas locales, renales o cardíacas subyacentes) en el 55% de los pacientes, y angioedemas (definidos como edemas agudos subcutáneos que se resolvían en menos de 4 días) en el 15% de los casos. La mayoría de los edemas crónicos se localizaban en miembros inferiores, eran blandos sin carácter inflamatorio, y en varios casos se describió un episodio traumático como desencadenante. Algunos otros episodios se describieron en miembros superiores o párpados. Los casos de angioedema se desarrollaron a las pocas horas del comienzo con sirolimus y salvo en un caso desaparecieron entre 1 y 4 días sin ningún tratamiento. El angioedema se localizó en la cara y cavidad oral en la mayoría de los casos y en dos tercios de los casos no se pudo descartar la participación en el cuadro de tratamientos concomitantes con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) o bloqueantes del receptor de la angiotensina II. La interacción de estos fármacos con sirolimus ha sido también sugerida por la descripción de siete casos

de angioedema de lengua o cara con la administración conjunta de sirolimus con ramipril o enalapril. En estos casos el edema desapareció con la disminución de la dosis de ambos fármacos o la retirada del IECA o de ambos<sup>134,135</sup>.

Otros autores han descrito también casos aislados de edemas en localizaciones atípicas como párpados o lengua tanto con sirolimus como everolimus<sup>134,136-140</sup> o edemas periféricos típicos en zonas declives tras la conversión<sup>141,142</sup>.

Al igual que otros efectos adversos asociados a sirolimus, los edemas parecen ser también más prevalentes cuando sirolimus se usa en combinaciones con inhibidores de la calcineurina (ver tabla IV).

Los mecanismos por los cuales sirolimus puede inducir edemas son actualmente desconocidos. No parece que se deban a una ganancia neta de sodio y agua, pues los pacientes con sirolimus presentan habitualmente una ganancia menor de peso en comparación con otros inmunosupresores, y se han descrito en pacientes con buena función renal, y sin asociación actualmente conocida con la también descrita proteinuria relacionada con sirolimus. Otros hipotéticos mecanismos serían una alteración en la expresión de VEGF o de PDGF.

**Recomendaciones**

Aunque no existe una causa clara del origen de los edemas asociados a sirolimus, se sugirieron diversas medidas para minimizar estos (ver tabla XVI al final de este capítulo), aun cuando no existe experiencia publicada al respecto. El uso de los diuréticos no parece ser especialmente útil y podría deteriorar la función renal.

**Tabla IV.** Tanto por ciento de edema reportado como evento adverso en diversos ensayos

Ensayo 310 <sup>35-37,93</sup>	CsA+SRL+est	SRL+Est	P
A 1 año	No disponible	No disponible	
A 2 años	8,4	2,8	0,01
A 3 años	10,2	4,2	< 0,05
A 4 años	10,7	4,2	< 0,05
A 5 años	10,7	5,1	< 0,05
Ensayo 212 <sup>143</sup>	CsA+SRL+est	SRL+Est	
A 1 año	14,4	3	0,005
Ensayo 100520 <sup>38</sup>	Alto TAC+SRL	Bajo-TAC y Stop + SRL	
A 1 año	42	29	NS

**FUNCIÓN RENAL**

Cuando inicialmente se estudió el efecto de sirolimus sobre la función renal, se observó que este no presentaba la nefrotoxicidad asociada a la ciclosporina, tanto en modelos animales<sup>144</sup> como en ensayos clínicos de pacientes con psoriasis<sup>145</sup>. Sin embargo, las combinaciones de sirolimus con ciclosporina parecían exhibir mayor nefrotoxicidad que esta última sola<sup>1,3,146</sup>. Podder y cols., comprobaron la existencia de esta sinergia nefrotóxica en ratas y lo atribuyeron a un aumento de la concentración intrarrenal de ciclosporina<sup>16</sup>. Así, los ensayos que han comparado la terapia con sirolimus tras la suspensión de los inhibidores de calcineurina han encontrado una mejor función renal frente al mantenimiento conjunto de estos con sirolimus<sup>35-39,52,93</sup>. En modelos murinos parece que la combinación de sirolimus con ciclosporina es más nefrotóxica que con tacrolimus<sup>147</sup>. Este mismo hallazgo se ha repetido en algunas experiencias clínicas en trasplante hepático<sup>148,149</sup> o renal<sup>51</sup>, aunque otros autores no han encontrado este patrón<sup>150</sup>.

La información disponible respecto a si la combinación mantenida de tacrolimus con sirolimus es más nefrotóxica que la combinación más estándar con micofenolato es más escasa debido a la existencia de estudios con menor reclutamiento, pero hay más trabajos que así lo sugieren<sup>95,129,151-153</sup>, que los que sugieren lo contrario<sup>54,154</sup>.

Por otra parte, las cifras séricas de potasio en tratamiento con sirolimus tienden a ser inferiores que cuando se les comparan con azatioprina, placebo o ciclosporina, existiendo una buena respuesta a los suplementos de potasio<sup>92,155,156</sup>. En contraposición a lo que ocurre con ciclosporina, sirolimus parece no afectar los niveles séricos de ácido úrico ni magnesio<sup>156</sup>. Los resultados de otros parámetros analíticos séricos con relación a la función tubular renal se detallan en la tabla XIV.

**Proteinuria**

Las primeras experimentaciones animales con sirolimus que evaluaron la función renal no analizaron la proteinuria. Recientemente, Bonegio y cols., han mostrado que sirolimus disminuye la inflamación y la fibrosis en un modelo experimental murino de nefritis membranosa con proteinuria<sup>157</sup>, y en modelos NZB/WF1 lúpicos disminuye la proteinuria<sup>158,159</sup>.

*Experiencias de novo*

Desgraciadamente, en los ensayos globales de desarrollo de sirolimus con gran número de pacientes



**Tabla V.** Proteinuria en g/día en ensayos aleatorizados «de novo»

Autor	Brazos	N	6 meses	1 año	2 años
Flechner <sup>161</sup>	Bas + SRL + MMF + Est	31	ND	ND	0,55
	Bas + CsA + MMF + Est	30	ND	ND	0,88
Morales <sup>162</sup>	TAC retirada + SRL	44	ND	ND	0,3
	TAC + SRL	43	ND	ND	0,5
Glotz <sup>163</sup>	Thy + SRL + MMF + Est	71	0,34	ND	ND
	TAC + MMF + Est	70	0,82	ND	ND
Lebranchu <sup>164</sup>	ATG + SRL + MMF + Est	71	ND	0,64 <sup>a</sup>	ND
	ATG + CsA + MMF + Est	74	ND	0,18	ND
Hamdy <sup>56</sup>	BAS + SRL + TAC + Est	65	0,66	0,52	ND
	BAS+ SRL + MMF + Est	67	0,90	1,01	ND

<sup>a</sup>p < 0,001; Resto p = NS.

reclutados, no se recogió la proteinuria como parámetro cuantitativo. No obstante, la incidencia reportada como evento adverso fue similar en los brazos con sirolimus que en los grupos control. En el estudio que testó la eliminación de ciclosporina a los 3 meses del trasplante, un análisis por intención de tratar, evidenció una mejoría en la función renal a 5 años incluso en los pacientes en los cuales se había reportado proteinuria postrandomización<sup>160</sup>. Otros estudios aleatorizados «de novo» con menor reclutamiento sí han reportado la proteinuria tras el trasplante y sus resultados se expresan en la tabla V adjunta.

#### Experiencias en conversiones

En el hospital Necker de París describieron retrospectivamente varios casos de proteinuria en pacientes con trasplante renal a los que se convirtió a SRL. Treinta y dos de los 50 pacientes presentaron proteinuria, y de éstos, 18 tuvieron proteinuria dentro del rango nefrótico. Ninguno presentaba lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en la biopsia antes del cambio a SRL. En 5 de los 15 casos biopsiados se demostró glomeruloesclerosis focal y segmentaria, aunque ninguno presentaba estas lesiones en la biopsia antes del cambio a SRL. La proteinuria disminuyó significativamente en 6 pacientes después del inicio del tratamiento con IECAS<sup>165</sup>. Posteriormente, Letavenier y cols., analizaron retrospectivamente la experiencia conjunta en la conversión a sirolimus en dos hospitales de París. Se recogió la experiencia de 68 pacientes. Partiendo de una proteinuria basal de 0,4 g/día, observaron un incremento a los 6, 12 y 24 meses. En el subgrupo de 19 pacientes a los que se les suspendió sirolimus y restituyó el tratamiento con ICN, la proteinuria mejoró<sup>166</sup>.

El grupo de Estrasburgo comunicó los resultados de un estudio observacional retrospectivo que examinaba el desarrollo de proteinuria en 59 pacientes trasplantados de hígado (n = 30) o riñón (n = 29) después del inicio del tratamiento con SRL. Solo dos trasplantados hepáticos tuvieron proteinuria, mientras que en 14 de los 29 trasplantados renales aumentó la proteinuria basal. En este último subgrupo de pacientes se observó una correlación significativa entre el incremento de proteinuria y la disminución de las concentraciones de CsA o tacrolimus. No se encontró correlación con los niveles de sirolimus<sup>167</sup>. Estos datos de menor proteinuria reportada en riñones nativos sugerirían que esta podría deberse al deterioro previo asociado a la nefropatía crónica del injerto o a la nefrotoxicidad mantenida por inhibidores de la calcineurina. No obstante, se han reportado episodios de aumento de proteinuria en trasplantados de corazón<sup>168</sup> o islotes pancreáticos<sup>169</sup>.

Se han obtenido muy pocos datos histológicos en la proteinuria asociada a sirolimus<sup>170-172</sup>, y casi nunca se disponía de biopsia basal previa a la conversión. Se han encontrado casos inespecíficos compatibles con glomerulonefritis IgA, membranosa, membrano proliferativa o hialinosis segmentaria y focal, así como presencia de dobles contornos glomerulares.

En el trasplante renal pediátrico, Butani y cols., han comunicado recientemente su experiencia en 13 niños convertidos a sirolimus. En 12 de ellos observaron un aumento del cociente urinario proteínas / creatinina. En uno de estos 12 casos se desarrolló un síndrome nefrótico completo con anasarca e hipoalbuminemia de 1,5 g/dl y en la biopsia mostraba datos de nefropatía crónica, mientras que en el resto no se afectó la cifra de albúmina sérica. Todos los pacientes pudieron ser mantenidos con sirolimus mediante diversas maniobras que incluyeron el uso de antagonistas del receptor de la angiotensina. Se encontró una tendencia no significativa entre la proteinuria y la retirada total del inhibidor de la calcineurina<sup>173</sup>.

Diekmann y cols., analizaron su experiencia en conversión. Encontraron que el principal factor predictivo para la mejoría de la función renal era la proteinuria basal menor de 800 mg/d, y no el filtrado glomerular basal<sup>61</sup>. Los resultados preliminares del ensayo aleatorizado 316 CONVERT parecen mostrar que la distribución de las proteinurias postrasplante no sigue una distribución normal, con valores muy aumentados en un pequeño número de pacientes, y mayores incrementos de proteinuria en aquellos con mayores valores basales de esta. El filtrado glomerular mejoraría en los pacientes con cociente proteína / creatinina en orina menor de 0,5.

Saurina y cols., han sugerido la existencia de un efecto hemodinámico al retirar los inhibidores de la calcineurina, lo cual haría que aumentara el flujo sanguíneo renal y la presión intraglomerular y disminuiría la reserva funcional renal, estableciéndose un estado de hiperfiltración<sup>174</sup>. Otros posibles mecanismos de acción propuestos han sido un daño tubular que redujera la capacidad de reabsorción de proteínas<sup>175</sup>, o una alteración en la expresión de Vascular-endothelial growth factor<sup>176</sup>, o a la inhibición de los mecanismos de reparación de las células glomerulares endoteliales<sup>177</sup>.

En conclusión, cada vez cobra mayor importancia el valor pronóstico de la proteinuria basal, y así ha sido sugerido por el grupo de Barcelona<sup>61</sup>, o el de Toulouse<sup>172</sup>. Las series que no han excluido a los pacientes en función de esta proteinuria basal han reportado incrementos en el valor de la proteinuria en aproximadamente el 30% de los pacientes<sup>171,172</sup>, con manejos que han incluido el uso satisfactorio de IECAs o ARA-II<sup>171,172</sup>, o la reinstauración del inhibidor de la calcineurina.

*Experiencias fuera del trasplante*

Se han comunicado experiencias clínicas anecdóticas en pacientes con glomerulonefritis con resultados tanto negativos<sup>178</sup> como positivos<sup>179,180</sup>.

**Retraso de la función del injerto**

En ninguno de los cuatro grandes ensayos con sirolimus se incluyó al retraso de la función del injerto como variable obligada del estudio. Los porcentajes de la tabla VI anexa son en algunos casos el porcentaje de pacientes a los que se dializó durante la primera semana postrasplante y en otros el porcentaje de casos en los que se reportó necrosis tubular aguda como eventos adversos. Dado que los criterios para dializar postrasplante no están estandarizados y el posible sesgo en el reporte de efectos adversos, estos porcentajes deben considerarse orientativos.

Dado el perfil de efectos adversos de sirolimus distinto del de los inhibidores de la calcineurina, uno de los primeros grupos de pacientes en los que se pensó como beneficiarios del uso de sirolimus fueron los pacientes con riesgo de RFI o con RFI establecida:

- Así, el grupo de la Universidad de Texas comunicó su experiencia en los pacientes con riesgo de RFI: donantes cadáver menor de 10

**Tabla VI.** N (%) RFI en diversos ensayos con sirolimus

Estudios	Todos con ciclosporina y esteroides			
	SRL 2 mg/d	SRL 5 mg/d	Placebo	AZA
301	36 (12,7)	35 (12,8)	–	28 (17,4)
302	40 (17,6)	44 (20,1)	27 (20,8)	–

p = NS para todas las comparaciones.

Estudios	Todos con esteroides	
	SRL + AZA	CsA + AZA
207 <sup>a 92</sup>	7 (17,1)	3 (7,1)

Estudios	SRL + MMF	CsA + MMF
	210 <sup>b 155</sup>	10 (25)

<sup>a</sup>% de necrosis tubular aguda, definida como «la necesidad de diálisis postrasplante», p = NS.

<sup>b</sup>% de RFI, definida como «diálisis en la 1ª semana», p = NS. La duración media de la diálisis fue de 4,1 y 16,8 días en el grupo de CsA y de sirolimus, respectivamente, p = 0,03.

o mayor de 60 años, muerte por accidente vascular, o hipotensión u oliguria perioperatoria. En ella examinaba el beneficio de prolongar el tiempo de introducción de la ciclosporina mediante la administración de un régimen con basiliximab, sirolimus y corticoides<sup>181</sup>. El mismo grupo de Texas ha comunicado más recientemente que su estrategia para los pacientes con riesgo de RFI es el uso de sirolimus con introducción demorada de ciclosporina e inducción con basiliximab para los pacientes de bajo riesgo y timoglobulina para los de alto<sup>182</sup>. La ciclosporina se introducía en una media de 12 días. Con esta aproximación obtuvieron una tasa de rechazos agudos del 10% y 3%, y de RFI (diálisis en la primera semana) de 12% y 7% en los grupos de bajo y alto riesgo respectivamente.

- Un esquema similar fue seguido por Chang y cols., salvo que usando daclizumab en la inducción en 14 receptores renales<sup>183</sup> e incorporando micofenolato en el mantenimiento. Dos pacientes (14%) presentaron rechazo agudo y se necesitó diálisis postrasplante en nueve pacientes. La creatinina media cambió desde 8,4 mg/dl en el momento del inicio de sirolimus a 2,1 mg/dl al mes del trasplante.
- Pescovitz y cols., usaron una combinación de sirolimus y micofenolato sin anticuerpos en nueve pacientes con RFI<sup>184</sup>.

- Mital y cols., usaron una inducción con timoglobulina, seguido de sirolimus, micofenolato y rápida retirada de esteroides en 23 pacientes sin función renal inmediata<sup>185</sup>. Dos pacientes (8%) presentaron rechazo agudo y la creatinina media al final del período de seguimiento (hasta de un año) era de 1,5 mg/dl.
- El-sabrouy y cols., usaron una combinación de sirolimus con micofenolato precedida de una inducción con basiliximab o ATG<sup>186</sup>. Globalmente el 71% de los pacientes experimentaron RFI con una media de 17 días de duración de diálisis.
- En la Universidad de Nashville, Shaffer y cols., trataron a 19 pacientes con RFI o donantes subóptimos a los que indujeron con timoglobulina o basiliximab seguido de mantenimiento con sirolimus, MMF y prednisona. No se reportó la tasa de RFI, y hubo un 16% de rechazo agudo. La media de creatinina en el último seguimiento era de 1,6 mg/dl<sup>187</sup>.
- Vincenti y cols., testaron en 30 pacientes con RFI la combinación de daclizumab, sirolimus, micofenolato, esteroides e introducción demorada de ciclosporina a una mediana de 26 días postrasplante seguida de la retirada de sirolimus o micofenolato. Este protocolo logró unas aceptables tasas de rechazo agudo solamente en la población no afroamericana (23% versus 62%)<sup>188</sup>.

En definitiva, la mayoría de estas primeras experiencias publicadas fueron no controladas, con un número escaso de pacientes, y se basaban en la mayoría de los casos en demorar la introducción del inhibidor de la calcineurina. Aunque las supervivencias de injerto y funciones renales fueron por lo general muy aceptables, la heterogeneidad de todos estos casos y el corto tiempo de seguimiento limitan las conclusiones sobre el papel de sirolimus en el RFI.

El origen de la controversia sobre el papel de sirolimus en el RFI aparece con dos estudios en animales realizados por Lieberthal y cols. En el primero de ellos, *in vitro*, concluyeron que sirolimus inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tubulares. En el segundo, *in vivo*, mostraron que sirolimus retrasaba la mejoría de la función renal tras una lesión de isquemia<sup>189</sup>. Posteriormente varias revisiones retrospectivas han intentado analizar esta polémica:

- McTaggart y cols. comunicaron su serie de 132 pacientes con RFI (diálisis dentro de la primera semana) de un total de 563 (23%) trasplan-

tados desde enero de 1997 hasta junio de 2001. Los factores muy predictivos para el desarrollo de RFI como la edad del donante y el tiempo de isquemia fría, no fueron predictivos de la duración del RFI. Sin embargo, la exposición a sirolimus fue muy predictiva de la duración del RFI (RR 0,48; 95% IC 0,3-0,7,  $p = 0,0007$ )<sup>190</sup>. La evolución al año del trasplante de los 132 casos con RFI fue similar en cuanto a supervivencia de injerto y función renal, independientemente de la inmunosupresión recibida con sirolimus o no<sup>191</sup>.

- Smith y cols. revisaron la experiencia de los trasplantes renales de donante vivo y cadáver realizados en la Universidad de Washington tratados con diversos esquemas inmunosupresores. Encontraron que la incidencia de RFI (definida como la diálisis más allá de las primeras 24 horas del trasplante) era más frecuente en los pacientes tratados con sirolimus (25% versus 8,9%,  $P = 0,02$ ) y se correlacionaba con la dosis de sirolimus. El análisis multivariante encontró que el desarrollo de RFI se relacionaba con el uso de sirolimus y eran factores protectores el donante vivo y el PRA mayor del 0% (este último hallazgo probablemente relacionado con un mayor uso de timoglobulina y demora en la introducción del ICN). En cuanto a la duración media del RFI en el análisis multivariante esta se relacionaba positivamente con la edad del donante y negativamente con la dosis de MMF, mientras que el uso de sirolimus perdía significación. Todas las biopsias realizadas durante los episodios de RFI mostraban daño tubular. Además entre las 22 biopsias realizadas en situación de RFI y tratamiento con sirolimus, se encontraron datos de nefropatía por cilindros en 12 pacientes<sup>192</sup>.
- El grupo de Tennessee evaluó su serie de trasplantados renales de donante cadáver usando diversas definiciones de RFI. El uso de sirolimus junto con inhibidores de la calcineurina se asoció con la necesidad de diálisis durante la primera semana, y con la no mejoría de la creatinina en los 3 primeros días, pero no con la creatinina mayor de 3 mg/dl en el 5º día. Cuando sirolimus se asociaba con micofenolato no se encontraron estas asociaciones. La función renal al año del trasplante en los pacientes con RFI era similar se hubieran tratado o no con sirolimus<sup>193</sup>.
- Las experiencias anteriores analizaban el uso conjunto de sirolimus e inhibidores de la calcineurina. El grupo de Cleveland no ha encon-

trado diferencias en cuanto a tasa de RFI (diálisis en la primera semana), ni de función renal enlentecida (creatinina mayor de 3 mg/dl en el día 5 sin diálisis) entre su cohorte de trasplantados con sirolimus sin inhibidores de la calcineurina (n = 287) y su cohorte con inhibidores de la calcineurina (n = 282). Los factores independientemente relacionados con el RFI fueron el donante cadáver, la diabetes mellitus como causa de insuficiencia renal terminal, y el sexo masculino<sup>194</sup>.

Varios estudios aleatorizados post-comercialización han comunicado sus tasas de RFI en los brazos con y sin sirolimus. Stallone y cols. realizaron un ensayo en receptores de riñones subóptimos entre dos grupos, uno con sirolimus más CsA a dosis bajas con posterior retirada (n = 42), y el otro con dosis plenas de CsA y MMF (n = 48). Todos los pacientes recibieron inducción con basiliximab y corticoides. La incidencia de RFI fue similar en ambos grupos, mientras que la duración del RFI fue mayor en el grupo de sirolimus (19 días *versus* 10 días). Sin embargo, al año no existían diferencias ni en la supervivencia de paciente, injerto ni función renal entre ambos grupos<sup>195</sup>. Otro ensayo ha comparado dos esquemas de tratamiento basados en tacrolimus y esteroides con sirolimus o micofenolato. La tasa de RFI (diálisis en la primera semana) fue del 22% y del 31%, con sirolimus y micofenolato respectivamente<sup>129</sup>. Kumar y cols. han publicado los resultados de un ensayo de evitación de esteroides en pacientes tratados con basiliximab y tacrolimus, y aleatorizados a recibir sirolimus o micofenolato mofetil, sin encontrar diferencias en el porcentaje de RFI (aproximadamente el 50%), definido como diálisis en la primera semana, diuresis inferior a 1 litro o descenso de creatinina menor al 25% en las primeras 24 horas<sup>54</sup>.

### Recomendaciones

La mejor manera de obtener rendimiento de sirolimus como preservador de la función renal es mediante esquemas libres de inhibidores de la calcineurina<sup>11, 161, 187, 196-198</sup> o mediante tratamientos cortos conjuntos con estos y posterior suspensión del inhibidor de la calcineurina a partir de los 2-3 meses del trasplante. En esta última aproximación, probablemente es preferible asociar sirolimus con tacrolimus en vez de con ciclosporina, aunque se necesitan más estudios que lo corroboren.

Hasta que el papel de sirolimus en la proteinuria postrasplante se aclare, parece razonable extremar

las precauciones a la hora de convertir a pacientes con una proteinuria mayor de 1 gramo diaria. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o de bloqueantes del receptor de la angiotensina podría mejorar la proteinuria asociada a sirolimus, aunque no existen evidencias suficientes para recomendar un tratamiento anticipado con ellas. La alternativa de combinar sirolimus con dosis bajas de inhibidores de la calcineurina debe balancearse con el riesgo de aumentar la nefrotoxicidad de estos últimos<sup>16</sup>.

En cuanto al RFI, la mayoría de los asistentes a la reunión pensaban que sirolimus no aumentaba la incidencia de RFI, aunque puede que sí la duración. Estaban de acuerdo en que una vez superado el RFI, no existen motivos para contraindicar el uso de sirolimus a largo plazo. En futuros estudios prospectivos con sirolimus sería necesario incluir como variables de estudio una completa evaluación del RFI incluyendo el porcentaje de uso de diálisis en la primera semana, el tiempo hasta lograr creatinina inferior a 3 mg/dl y el tiempo hasta última diálisis. El uso de protocolos con introducción demorada de sirolimus a los 5-7 días podría ser útil para minimizar estos problemas.

### TROMBOSIS

Desde el punto de vista preclínico, el grupo de la Universidad de Regensburg ha encontrado que sirolimus además de un efecto antiangiogénico, favorecería el desarrollo de trombosis en el interior de los tumores respetando el tejido peritumoral<sup>199</sup>.

La controversia actual sobre el papel de sirolimus y las trombosis deriva casi exclusivamente de los ensayos en trasplante hepático usando sirolimus de novo y del porcentaje de trombosis de la arteria hepática entre los brazos experimental y control que se observó (ver tabla VII).

**Tabla VII.** Ensayos trasplante hepático «de Novo»

TAH %	
Ensayo 220 (n = 222): SRL + TAC + Est*	6/110 (5,5%)
vs TAC+Est	1/112 (0,9%)
Ensayo 211 (n = 163) (200 (p = NS): SRL + CsA + Est	14/111 (12,6%)
vs TAC + Est	2/52 (3,8%)

\*: Todas en los primeros 16 días.

Conviene poner estas cifras en perspectiva. Varias series retrospectivas de pacientes tratados con diversos inmunosupresores señalan porcentajes de trombosis de la arteria hepática entre el 2% y 7%<sup>201-203</sup>, con factores implicados que incluyen la edad, la disparidad de edad, peso o sexo entre donante y receptor, el papel del citomegalovirus, o variantes de la técnica quirúrgica.

Otras experiencias de carácter retrospectivo en trasplante hepático de novo no han encontrado esta asociación entre sirolimus y trombosis<sup>128,204</sup>.

En los dos grandes ensayos aleatorizados y ciegos de combinación de sirolimus, ciclosporina y esteroides en el trasplante renal, los grupos con sirolimus no mostraron una incidencia distinta de pérdidas de injerto debidas a trombosis de la arteria o vena renal que los grupos control con azatioprina o placebo (incidencia global de 1,1% en ambos ensayos)<sup>1-3</sup>. El grupo de la Universidad de Texas realizó una revisión retrospectiva de su cohorte de pacientes tratados con sirolimus y ciclosporina y lo comparó con otra cohorte tratada con ciclosporina y azatioprina sin encontrar diferencias entre ambas en cuanto a la incidencia de trombosis (extremidades inferiores, renales o pulmonares)<sup>205</sup>. Encontraron una asociación entre los episodios trombóticos del grupo de sirolimus y el desarrollo anterior de linfocitos ipsi o contralaterales.

### Recomendaciones

Aunque la asociación entre sirolimus y trombosis dista mucho de ser evidente, parece razonable no recomendar su uso en el postrasplante hepático inmediato, y así se sugiere en la ficha técnica actual del producto<sup>48,49</sup>. El diagnóstico diferencial de episodios trombóticos postrasplante de órganos sólidos incluye el despistaje de situaciones adquiridas como la aparición de anticuerpos anticardiolipina<sup>206-208</sup>, o en los casos de trasplante hepático de formas heterocigóticas de trombofilia transmitida por el donante como deficiencias en la proteína S<sup>209</sup>, proteína C<sup>210</sup>, factor V Leiden<sup>211-221</sup> o mutaciones del gen de la protrombina<sup>222</sup>. Al estudiar estas trombofilias adquiridas pueden encontrarse discrepancias analíticas que pueden demostrarse por ejemplo, mediante pruebas fenotípicas positivas de resistencia a la proteína C activada en el receptor, asociados con análisis genéticos para factor V Leiden negativos en la sangre del receptor y positivos en el hígado injertado (o sangre del donante si está disponible)<sup>223</sup>.

En cuanto al trasplante renal, no parece necesario establecer ninguna medida especial.

### AFTAS

Se han comunicado mayor número de lesiones mucosas presumiblemente debidas a herpes simplex en los pacientes tratados con dosis mayores de sirolimus que en los brazos con azatioprina<sup>1</sup> o placebo<sup>3</sup>. Dosis aún mayores de sirolimus (niveles de hasta 30 ng/ml) se usaron en un estudio que comparaba la eficacia de sirolimus frente a ciclosporina combinados ambos con azatioprina<sup>92</sup>. Se reportó mucositis por herpes simplex en 10 (24%) de los pacientes con sirolimus, comparado con 4 (10%) de los pacientes con CsA. La mayoría de estos diagnósticos se hicieron por criterios clínicos y no microbiológicos.

El resumen de la incidencia de efectos adversos reportados en los estudios de sirolimus se representa en la tabla VIII adjunta.

Van Gelder y cols. llevaron a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico en 33 receptores de trasplante renal mantenidos sin esteroides con tacrolimus y micofenolato<sup>224</sup>. Fueron aleatorizados a seguir con TAC y MMF (n = 18) o a suspender tacrolimus e iniciar sirolimus buscando niveles entre 10-15 ng/ml (n = 15). El estudio tuvo que suspenderse prematuramente debido a la aparición de úlceras orales en nueve pacientes. Las lesiones desaparecieron en dos semanas tras la retirada de sirolimus. En ninguno de los pacientes se cultivó el herpes virus. Estos autores sugirieron que parte de estas aftas mejorarían tras la administración en tabletas en vez de con solución oral<sup>224,225</sup>. Sin embargo, el estudio 309 de Wyeth, que aleatorizó a recibir solución oral frente a comprimidos, junto con ciclosporina y esteroides: no encontró diferencias a 1 año en la incidencia de alteraciones orales<sup>226</sup>.

### Recomendaciones

De cara a testar la posible utilidad de probar con fármacos antivirales, sería útil conocer si la etiolo-

**Tabla VIII.** Efectos adversos comunicados en ensayos con sirolimus

	<b>Cualquier n = 4615, n (%)</b>	<b>Placebo n = 238, n (%)</b>	<b>Comparador n = 719, n (%)</b>
Úlceras orales	164 (4)	7 (3)	5 (< 1)
Gingivitis	86 (2)	2 (< 1)	12 (2)
Glositis	66 (2)	5 (2)	6 (< 1)
Estomatitis	143 (4)	3 (1)	11 (2)
Herpes simplex	422 (10)	12 (5)	34 (5)

gía de estas lesiones es o no de origen herpético. De momento para minimizar estos efectos podría intentarse la disminución de la dosis o la retirada temporal del fármaco. El tratamiento sintomático con analgésicos o enjuagues con anestésicos locales como lidocaína puede mejorar estos síntomas. El grupo del hospital Necker ha usado con éxito los enjuagues con sucralfato<sup>165</sup>.

### PROBLEMAS QUIRÚRGICOS: LINFOCELE, CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

#### Linfocele

Los ensayos de combinación de sirolimus junto con ciclosporina encontraron una mayor frecuencia de linfoceles en los grupos con sirolimus que en los controles (ver tabla IX).

Dos estudios retrospectivos han analizado respectivamente las combinaciones de sirolimus con ciclosporina o con micofenolato, encontrando que en estas la incidencia de linfoceles es mayor que en esquemas sin sirolimus<sup>227,228</sup>.

#### Alteraciones en la herida quirúrgica

Debido al efecto antifibrótico demostrado en modelos preclínicos de cirrosis hepática o bronquiolitis obliterante<sup>112,229,230</sup>, surgió el temor de que sirolimus pudiera asociarse a mayor tasa de problemas quirúrgicos. En los ensayos de desarrollo se evidenció una tendencia no estadísticamente significativa

**Tabla IX.** Tanto por ciento de linfoceles reportado en los ensayos con sirolimus

Estudios	Todos con ciclosporina y esteroides			
	SRL 2 mg/d	SRL 5 mg/d	AZA	Placebo
301 <sup>a</sup>	13,7%	18,6%	5%	
302 <sup>b</sup>	12%	15%		6%
	Todos con esteroides			
	SRL + AZA	CsA + AZA	SRL + MMF	CsA + MMF
207 <sup>c</sup>	12,2%	11,9%		
210 <sup>d</sup>			7,5%	0%

<sup>a</sup>p < 0,001; <sup>b</sup>p = 0,02; <sup>c,d</sup>NS.

**Tabla X.** Porcentaje de cicatrización anómala reportado en los ensayos con sirolimus

Estudios	Todos con ciclosporina y esteroides			
	SRL 2 mg/d	SRL 5 mg/d	AZA	Placebo
301 <sup>a</sup>	9	10	5	
302 <sup>b</sup>	7	13		6
	Todos con esteroides			
	SRL + AZA	CsA + AZA	SRL + MMF	CsA + MMF
207 <sup>c</sup>	7,3	2,4		
210 <sup>d</sup>			2,5	0

p = N.S. para todas las comparaciones.

a, b, c, d: p = N.S.

a una mayor tasa de problemas de cicatrización de la herida quirúrgica en los brazos con sirolimus con tasas de infección muy similares (ver tablas X y XI).

En un estudio aleatorizado de la clínica Mayo, en el todos los pacientes se trataban con timoglobulina, esteroides y micofenolato mofetil y eran aleatorizados a recibir tacrolimus o sirolimus, la tasa de complicaciones quirúrgicas era mayor con sirolimus, aunque disminuyó una vez que se disminuyeron los niveles diana de sirolimus y se excluyó a los pacientes más obesos<sup>231</sup>. Kandaswamy y cols. comunicó los resultados de un ensayo de mantenimiento sin esteroides en pacientes aleatorizados a recibir

**Tabla XI.** Tanto por ciento de infección herida quirúrgica reportado en los ensayos con sirolimus

Estudios	Todos con ciclosporina y esteroides			
	SRL 2 mg/d	SRL 5 mg/d	AZA	Placebo
301 <sup>a</sup>	6,7	9,1	4,3	
302 <sup>b</sup>	9,3	12,3		9,2
	Todos con esteroides			
	SRL + AZA	CsA + AZA	SRL + MMF	CsA + MMF
207 <sup>c</sup>	10	5		
210 <sup>d</sup>			5	8

<sup>a,b,c,d</sup>p = NS.

dos combinaciones distintas de sirolimus más tacrolimus, o ciclosporina más micofenolato mofetil, encontrado una mayor tasa de complicaciones quirúrgicas en el grupo de sirolimus<sup>232</sup>.

El grupo de Cleveland revisó de manera retrospectiva su incidencia de problemas de cicatrización en diversas cohortes de inmunosupresión sin encontrar mayor frecuencia de problemas en la cohorte de sirolimus más micofenolato, mientras que el factor de riesgo más claramente asociado a los problemas de cicatrización fue la obesidad<sup>233</sup>.

En el trasplante pulmonar cuando se ha usado sirolimus desde el inicio del trasplante se han descritos retrasos en la cicatrización de la anastomosis bronquial<sup>234</sup>. No parecen evidenciarse problemas cuando sirolimus se comienza tres meses postrasplante como en el ensayo AIRSAC en marcha<sup>235</sup>.

## Recomendaciones

Para intentar disminuir la tasa de linfocitos se han usado con éxito diversas aproximaciones. El grupo de Nebraska usando una combinación de comienzo demorado de sirolimus y tacrolimus ha encontrado una tasa de linfocitos menor del 4%<sup>236</sup>. El grupo de Texas comunicó una gran mejoría en sus resultados quirúrgicos en regímenes con sirolimus pasando de un 38% a un 7% de retraso cicatrización y/o linfocitos cuando modificó su técnica quirúrgica manteniendo más tiempo los drenajes y usando sutura discontinua<sup>237</sup>. El uso de protocolos de introducción demorada de sirolimus podría contribuir a superar estas dificultades quirúrgicas<sup>171, 236, 238, 239</sup>. Otra manera de minimizar estas complicaciones podría ser el uso de protocolos de eliminación rápida de esteroides<sup>240, 241</sup>. Así, en la Universidad de Cincinnati, un protocolo de sirolimus libre de esteroides que usaba timoglobulina y micofenolato ha conseguido una importante reducción en la tasa de linfocitos especialmente en la población más obesa<sup>242</sup>.

En lo que se refiere a cirugías mayores sobrevenidas en pacientes que estén recibiendo sirolimus, podría ser prudente retirar temporalmente el fármaco y reinstaurarlo unos días después.

## DIARREAS

La incidencia de diarrea comunicada como evento adverso en los ensayos de desarrollo de sirolimus se expone en la tabla XII adjunta. En ellos se observaba que los reportes de diarrea eran más frecuentes cuando mayor era la exposición a sirolimus y en las combinaciones de este con micofenolato mofetil.

**Tabla XII.** Tanto por ciento diarrea a dos años seguimiento

Estudios	Todos con ciclosporina y esteroides			
	SRL 2 mg/d	SRL 5 mg/d	Placebo	AZA
301 (2)	26	38,3 <sup>a</sup>	–	18,1
302 (2)	23	33 <sup>a</sup>	21	–
	Todos con esteroides			
	SRL + AZA	CsA + AZA	SRL + MMF	CsA + MMF
207 <sup>b</sup>	29	21		
210 <sup>c</sup>			38	11

<sup>a</sup>p < 0,05 versus azatioprina o placebo ; <sup>b</sup>NS; <sup>c</sup>p = 0,008.

De manera similar en el esquema del grupo de Cleveland libre de inhibidores de la calcineurina y que usaba la combinación de sirolimus más micofenolato, fue necesaria una reducción de las dosis de MMF desde 2 g / día a 1 g /d, y consecuentemente se obtuvo una reducción en los síntomas digestivos como diarrea, epigastralgia y náusea<sup>243</sup>. En ensayos de retirada del inhibidor de la calcineurina e introducción de sirolimus, en los que parte de los pacientes se encontraba también con micofenolato mofetil aparecieron diarreas en la tercera parte de los mismos<sup>141</sup>.

## Recomendaciones

Estas diarreas secundarias a fármacos podrían manejarse de manera sintomática mediante loperamida u octeótrido, una vez que se haya razonablemente excluido otras causas de diarrea postrasplante como citomegalovirus o linfoma<sup>244</sup>.

Al igual que en el caso de las citopenias se debe poner atención a las posibles interacciones con micofenolato mofetil<sup>65-69</sup>, siendo aconsejable o bien monitorizar los niveles de MPA o limitar la dosis de MMF en torno al gramo diario.

## ARTRALGIAS, OSTEOPENIA Y OSTEONECROSIS

El papel de sirolimus sobre el hueso se comparó frente a otros inmunosupresores en diversos experimentos preclínicos. Al contrario que ciclosporina y

tacrolimus, que en ratas dan lugar a una pérdida de hueso trabecular de alto remodelado, sirolimus preserva el volumen de hueso esponjoso en tratamientos de hasta un mes de duración<sup>245,246</sup>. Goodman y cols., trataron varios grupos de ratas con diversas combinaciones de inmunosupresores que incluyeron ciclosporina a altas o bajas dosis, o sirolimus a bajas dosis con o sin ciclosporina. La asociación de sirolimus más ciclosporina no causó pérdida de masa ósea<sup>247</sup>. El tratamiento con sirolimus no producía el aumento de osteocalcina, un marcador de recambio óseo, observado con ciclosporina y tacrolimus<sup>245,247</sup>. Se ha sugerido que el mecanismo protector de sirolimus sobre el hueso podía basarse en el aumento de producción por los osteoblastos maduros de osteoprotegerina, un inhibidor de la función y desarrollo de los osteoclastos<sup>248</sup>. En modelos murinos el efecto de sirolimus sobre los niveles de PTH parece neutro y similar al ejercido por ciclosporina<sup>246,249</sup>.

En los ensayos aleatorizados 207 y 210 que compararon un esquema de inmunosupresión basado en sirolimus frente a otro con ciclosporina, se midieron marcadores de recambio óseo como la osteocalcina sérica y los telopéptidos urinarios a lo largo de 12 meses en 115 receptores de trasplante renal. En ambos estudios los pacientes recibían corticoides. Se encontraron niveles más altos de telopéptidos urinarios y de osteocalcina sérica en los pacientes tratados con ciclosporina. Estas diferencias fueron significativas a las 24 semanas para los telopéptidos y en las semanas 12, 24 y 52 para la osteocalcina<sup>250</sup>. Las medidas de densidad ósea (DEXA) realizadas a los 6, 12, 24 y 36 meses postrasplante en dos estudios fase III de registro (estudios 301 y 302 con ciclosporina y corticoides en todos los brazos) no encontraron diferencias en la densidad ósea del cuello femoral y de la columna lumbar entre los pacientes tratados con sirolimus y los tratados con azatioprina o placebo, tanto en hombres como en mujeres.

Las tablas siguientes describen la incidencia de artralgias y osteonecrosis, y el perfil analítico óseo en los principales estudios de fase II y III:

Aunque los resultados de las tablas adjuntas no son muy concluyentes, sugieren un discreto incremento de necrosis óseas con las exposiciones más altas a sirolimus y una disminución clínicamente no significativa de la calcemia. Los niveles de PTH no se determinaron de manera sistemática en estos ensayos.

Campistol y cols., informaron sobre 8 receptores de trasplante renal en tratamiento con sirolimus con un síndrome similar a la distrofia simpática refleja (RSDLS) (algodistrofia, dolor óseo en parte distal de miembros o epífisis, actualmente englobado en el síndrome de dolor regional complejo (SDRC), tipo I).

**Tabla XIII.** Tanto por ciento de eventos musculoesqueléticos comunicados en ensayos de sirolimus

Todos con ciclosporina y esteroides					
Ensayo		SRL 2 mg/d	SRL 5 mg/d	Placebo	AZA
301 (2)	Artralgias	21	28 <sup>a</sup>	–	18
	Osteonecrosis	2,5	4,4 <sup>b</sup>	–	0
302 (2)	Artralgias	26	26	20	–
	Osteonecrosis <sup>c</sup>	2	4	0	–
Todos con esteroides					
		SRL + AZA	CsA + AZA		
207	Artralgias <sup>d</sup>	19,5	0		
	Osteonecrosis	2,4	0		
				SRL + MMF	CsA + MMF
210	Artralgias			12,5	10,5
	Osteonecrosis			5	0

<sup>a</sup>p < 0,05 versus Aza; <sup>b</sup>p < 0,01 versus Aza; <sup>c</sup>p < 0,05 test exacto de Fisher; <sup>d</sup>p < 0,01.

**Tabla XIV.** Resultados analíticos a 1 año

Todos con ciclosporina y esteroides					
Ensayo	A 1 año	SRL 2 mg/d	SRL 5 mg/d	Placebo	AZA
301	Calcio (mmol/L)	2,39	2,33 <sup>a</sup>	–	2,42
302	Calcio (mmol/L)	2,47	2,39 <sup>a,b</sup>	2,49	–
Todos con esteroides					
		SRL + AZA	CsA + AZA		
207	Calcio (mmol/L) <sup>c</sup>	2,34	2,43		
	Magnesio (mmol/L)	0,83	0,79		
	Fósforo (mmol/L) <sup>d</sup>	1,01	1,11		
				SRL + MMF	CsA + MMF
210	Calcio (mmol/L)			2,42	2,42
	Magnesio (mmol/L)			0,82	0,74
	Fósforo (mmol/L) <sup>d</sup>			0,97	1,03

<sup>a</sup>p < 0,001 frente a azatioprina o placebo; <sup>b</sup>p < 0,001 frente a SRL 2 mg; <sup>c</sup>p < 0,05; <sup>d</sup>los niveles séricos de fósforo fueron significativamente inferiores con sirolimus en varios momentos durante el primer año del trasplante.



Todos los pacientes presentaban artralgias moderadas bilaterales que afectaban a rodillas y/o tobillos y /o pies y cambios patológicos compatibles con RSDLS en la gammagrafía ósea. Todos los parámetros de laboratorio eran normales incluyendo la PTH. El síndrome se resolvió en todos los pacientes tras una media de 4 meses. El tratamiento consistió en calcitriol (de manera concomitante con calcitonina en un paciente) sin retirada de sirolimus<sup>251</sup>.

Bhandari y cols., comunicaron dos casos de osteonecrosis en receptores de trasplante renal que recibían sirolimus junto con ciclosporina y esteroides. Los niveles de sirolimus eran de 20,7 ng/ml en un paciente y de 5,8 ng/ml en el otro. Clínicamente se presentaron con molestias de dolor en la pierna izquierda y caderas, y el diagnóstico de necrosis avascular se confirmó mediante rayos-X y resonancia magnética en ambas caderas. En opinión de los autores, sirolimus habría jugado un papel en la génesis de estas osteonecrosis debido a su presentación precoz posttrasplante (7 y 6 meses respectivamente)<sup>252</sup>.

Boardman y cols., ha comunicado recientemente nueve casos de pacientes con sirolimus y dolores óseos que fueron descritos como edema de la médula ósea, artritis, osteoporosis o necrosis avascular. Los síntomas se manejan mediante disminuciones de dosis o retiradas de sirolimus (se realizó en cuatro de los nueve casos)<sup>253</sup>.

La observación que sirolimus disminuía el crecimiento longitudinal óseo en ratas<sup>245,249</sup> aconsejaba vigilar a los pacientes pediátricos. Datos preliminares del grupo de Texas en ocho pacientes pediátricos tratados con la combinación sirolimus, ciclosporina y esteroides no sugieren un impacto especial en el crecimiento óseo<sup>254</sup>.

## Recomendaciones

Con los datos actuales sobre el papel de sirolimus, no parece necesario realizar ningún cambio especial en los cuidados óseos posttrasplante habituales<sup>255,256</sup>.

En cuanto a los cuadros dolorosos, su etiología es de difícil caracterización. En el pasado se propuso que la vasoconstricción e hipertensión sería el mecanismo subyacente de diversos cuadros dolorosos secundarios a ciclosporina y que estos responderían a los calcio antagonistas. Otra entidad dolorosa relacionada con los inhibidores de la calcineurina y quizás también con sirolimus sería el síndrome de distrofia simpática refleja (o SDRC tipo I) que iría acompañado de alteraciones cutáneas y podría responder a disminuciones de dosis de inmunosupresores, calcitonina o como más recientemente se ha

sugerido difosfonatos. El uso de estos últimos podría además contribuir a preservar la masa ósea, siempre que se haya previamente descartado la existencia de una enfermedad ósea de bajo recambio<sup>257</sup>.

## NEUMONITIS INTERSTICIAL, BRONQUIOLITIS OBLITERANTE CON NEUMONÍA ORGANIZATIVA

Morelon y cols., comunicaron por primera vez el hallazgo de tres casos de neumonitis intersticial en receptores de trasplante renal que recibían tratamiento con sirolimus y prednisona, y otros fármacos diversos. Mostraron infiltrados bilaterales y los lavados broncoalveolares no revelaron ningún microorganismo. Los pacientes mejoraron tras la retirada de sirolimus sin recibir antibióticos<sup>258</sup>. Estos mismos investigadores del Hospital Necker de París, comunicaron más tarde la existencia de otros cinco casos más<sup>259</sup>. El lavado broncoalveolar del total de los ocho casos mostró una alveolitis linfocitaria principalmente de CD4 en siete pacientes y datos de hemorragia alveolar en un paciente. Se realizaron biopsias transbronquiales en dos pacientes que mostraron datos de bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa y neumonía intersticial linfocitaria. En estos nuevos cinco casos se suspendió sirolimus en cuatro casos y se disminuyó la dosis en uno. El episodio de neumonitis se resolvió en todos los casos en unos 3 meses. Recientemente, el grupo del Hospital Necker ha actualizado su casuística de neumonitis asociada a sirolimus que llegaba a 21 pacientes. El cuadro aparece más frecuentemente en las conversiones que en los usos de novo. La aparición de alveolitis linfocitaria es una constante si bien puede que no aparezca desde el comienzo del cuadro. Presentaban niveles de sirolimus en el momento del cuadro entre 12 y 20 ng/ml<sup>260</sup>.

En general, la histología suele ser compatible con bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa en la mayoría de los casos, aunque se han descrito casos de proteinosis alveolar o afectación granulomatosa<sup>260-262</sup>.

La asociación de la aparición de neumonitis con niveles altos de sirolimus ha sido subrayada por varios autores<sup>260</sup>, pero también con niveles bajos<sup>263</sup>.

Tras el reporte inicial por Morelon y cols., la FDA comunicó los 34 casos de neumonitis que hasta ese momento podían haber estado relacionadas con sirolimus. De ellas, solo en 14 casos se tenía información que descartaba una etiología infecciosa, y solo en 8 casos se constató mejoría del cuadro tras la retirada de sirolimus, subrayando de esta manera la dificultad de establecer el diagnóstico de neumonitis secundaria a sirolimus<sup>262</sup>.

Otros autores han informado sobre reacciones adversas pulmonares a sirolimus<sup>264-277</sup>.

En cuanto a la utilidad del uso de esteroides en el manejo de estos síndromes, el grupo del Hospital Necker usó esteroides a dosis de 1 mg/kg en 3 de 21 pacientes que presentaban un cuadro más severo y ausencia de mejoría tras la retirada del sirolimus<sup>260</sup> (el resto recibía prednisona dosis entre 10-30 mg por su pauta inmunosupresora antes de la neumonía). Otros autores han usado igualmente esteroides para controlar el cuadro<sup>261, 267, 272, 274, 278, 279</sup>. Así, Henry recomienda el uso de esteroides si no existe mejoría sobre la base de la utilidad de estos en casos de neumonitis inducidas por otros fármacos como metotrexate<sup>280</sup>.

**NEUROTOXICIDAD**

A pesar de que en estudios experimentales sirolimus alteraba el metabolismo de los astrocitos<sup>281</sup>, Maramatton y cols., han revisado su experiencia con sirolimus en 202 trasplantes renales o hepáticos sin

encontrar ningún caso de neurotoxicidad tras el comienzo de sirolimus durante una duración media de tratamiento de 18 meses<sup>282</sup>.

Por ello, se ha sugerido la utilidad de sirolimus como rescate de neurotoxicidades por tacrolimus o ciclosporina<sup>90, 283-290</sup>. La mayoría de estas publicaciones comprende un número limitado de casos, pero en la mayoría de los casos el cambio es exitoso.

Se han descrito interacciones farmacocinéticas con algunos anticonvulsivantes como fenitoína, carbamacepina o fenobarbital que pueden disminuir las dosis de sirolimus<sup>48, 49, 285, 291</sup>.

**EMBARAZO**

Sirolimus es embriotóxico en ratas (a dosis 0,2 a 0,5 veces las usadas en clínica ajustadas por superficie corporal) y esta toxicidad se manifestó como mortalidad, bajo peso y retrasos en la osificación). Asimismo, las ratas con delección de mTOR tienen alterado su desarrollo embrionario<sup>292</sup>. No se encontró teratogénesis. En combinación con ciclosporina, las ratas tenían mayor mortalidad embrio /fetal. No se observaron efectos sobre el desarrollo de conejos (a dosis 0,3 a 0,8 veces las dosis clínicas ajustadas por superficie corporal). Se ha comunicado un caso en que se trató con sirolimus durante las primeras 6 semanas de embarazo sin evidenciarse problemas al nacimiento<sup>293</sup>. La FDA incluye a sirolimus al igual que al resto de inmunosupresores en la categoría C de riesgo de embarazo (efectos adversos demostrados en animales sin existir estudios controlados en mujeres gestantes). Dada la escasez de información sobre el uso de inmunosupresores durante el embarazo, es importante comunicar estos casos al National Transplantation Pregnancy Registry (<http://www.centerspan.org/registries/ntpr.htm>). Más limitada aún es la información disponible sobre la influencia de los inmunosupresores en la descendencia de varones tratados con regímenes diversos. Una comunicación reciente del NTPR sugiere que no habría una mayor incidencia de defectos congénitos que en la población general<sup>294</sup>. La baja asiduidad en el reporte de estos sucesos hace obligado extremar las precauciones a la hora de valorar esta información.

La ficha técnica actual recomienda mientras tanto evitar el embarazo durante el tratamiento con sirolimus y 12 semanas después de su suspensión<sup>49</sup>. En un estudio de corta duración no se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa entre sirolimus solución oral y norgestrel-etinilestradiol.

**Tabla XV.** Publicaciones de uso de sirolimus por neurotoxicidad relacionada con inhibidores de la calcineurina

Autor	N	Origen neurotoxicidad	Tipo de neurotoxicidad	% Respuesta a la conversión
Neff <sup>283</sup>	11	Tacrolimus	- Neuropatía periférica (n = 2) - Síndrome confusional (n = 5) - Afasia (n = 2) - Cefalea (n = 1) - Tinnitus (n = 1)	Completa 63% Mejoría 37%
<sup>284, 290</sup>	4	Tacrolimus	- Convulsiones	100%
Hodges <sup>285</sup>	1	Ciclosporina	Convulsiones	Resuelto
Sundberg <sup>90</sup>	4	Ciclosporina o tacrolimus	No especificada	75%
Toth <sup>286</sup>	1	Tacrolimus	Migraña	Resuelto
<sup>287</sup>	10	Tacrolimus	- Temblores - Cefalea	100%
Forgacs <sup>288</sup>	7	Tacrolimus	- Neuropatía periférica (n = 4) - Convulsiones (n = 2) - Encefalopatía (n = 1) - Mielinolisis central pontina (n = 1)	100
<sup>289</sup>	3	Tacrolimus		100

**Tabla XVI.** Recomendaciones

*Manejo de la hiperlipidemia asociada a sirolimus*

- Ajuste de los niveles de sirolimus
- Cumplimiento de las sugerencias del panel III del NCEP o de las guías K/DOQI<sup>46,47</sup>
- Cambios en estilo de vida
- Alcanzar cifras de LDL < 100 mg/dL y colesterol < 200 mg/DL
- Uso de ezetimibe en casos de resistencia a estatinas

*Manejo de la anemia asociada a sirolimus*

- Ajuste de los niveles de sirolimus
- Monitorizar niveles de MMF en conversiones, o en su defecto, limitar MMF a 1 g/d.
- Uso temporal de eritropoyetina
- Determinar ferritina

*Manejo de la leucotrombopenia asociada a sirolimus*

- Ajuste de los niveles de sirolimus o esperar autocorrección
- Monitorizar niveles de MMF en conversiones, o en su defecto, limitar MMF a 1 g/d.
- Uso temporal de G-CSF (leucopenia).

*Manejo de la microangiopatía trombótica*

- Si el paciente se encuentra con inhibidores de la calcineurina se debería valorar la retirada de estos si es posible como primera opción. Si el paciente estuviera en una terapia libre de inhibidores de la calcineurina se debería valorar la retirada de sirolimus en el caso que sea posible.
- Tratamiento de otros factores concurrentes: CMV, rechazo.

*Manejo de las infecciones con sirolimus*

- Profilaxis del P. Jirovecii durante 6 meses con cotrimoxazol en el paciente de novo.
- No otros cambios en la política infecciosa antibacteriana o antiviral habitual.

*Manejo de los edemas asociados a sirolimus*

- Ajuste de los niveles de sirolimus
- Valorar cambios en hipotensores como la retirada de calcio antagonistas
- Ensayar dosis bajas de diuréticos, aunque la respuesta probablemente no es óptima.

*Manejo de la función renal con sirolimus*

- Uso concomitante de sirolimus con inhibidores de la calcineurina limitado en el tiempo (ver capítulo de uso "de novo" y «conversión» en este mismo monográfico)

- Introducción demorada de sirolimus en pacientes con necrosis tubular aguda.
- No convertir a pacientes con proteinuria basal importante (ver capítulo de conversión)

*Manejo de las aftas con sirolimus*

- Enjuagues con sucralfato, lidocaína o corticoides tópicos
- Descenso de niveles de sirolimus o retirada en casos de grave intolerancia
- Dudosa utilidad de los cambios entre solución oral y comprimidos

*Manejo problemas quirúrgicos con sirolimus*

- Introducción demorada de sirolimus (7-14 días) en pacientes de riesgo (obesidad, diabetes)
- Extremar técnicas quirúrgicas: drenajes, suturas discontinuas
- Explorar protocolos libres de esteroides en futuros ensayos
- En caso de requerir cirugía mayor, ajuste de niveles de sirolimus y valorar retirada temporal del fármaco.

*Manejo de las diarreas asociadas a sirolimus*

- Monitorizar niveles de MMF en conversiones, o en su defecto, limitar MMF a 1 g/d.
- Tratamiento sintomático con loperamida
- Descenso dosis de sirolimus o retirada temporal. Posible utilidad de fraccionar la dosis en dos tomas cada 12 horas. Retirada definitiva en casos de grave intolerancia

*Manejo de problemas osteomusculares con sirolimus*

- No especiales cambios en los problemas óseos postrasplante habituales
- Manejo de artralgias con disminuciones de dosis, o calcitonina o difosfonatos o tratamientos sintomáticos.

*Manejo durante el embarazo*

- Como con casi todos los inmunosupresores, no existe experiencia suficiente. Valorar retirada temporal de sirolimus si se puede.

*Manejo de la toxicidad pulmonar asociada a sirolimus*

- Excluir causas infecciosas: cultivos, lavado broncoalveolar, TAC torácico
- Ajuste de los niveles de sirolimus, y valorar la retirada de este en función de la gravedad del cuadro
- El uso de esteroides en casos graves podría ser una opción aunque las evidencias sobre su utilidad son muy débiles.

Recientemente se ha publicado el resultado de una conferencia de consenso sobre trasplante y reproducción donde se exponen varias recomendaciones y se subrayan las numerosas cuestiones que permanecen sin respuesta<sup>295</sup>.

**NEOPLASIAS**

Al menos desde el punto de vista preclínico se puede afirmar que sirolimus, al contrario que los inhibidores de la calcineurina, no promueve el desarrollo tumoral. Geissler y cols., han realizado recientemente una buena revisión sobre los mecanismos

antitumorales de sirolimus que incluirían el control del ciclo celular, un efecto antiangiogénico, promoción de la apoptosis de células tumorales, inhibición de la vía de la fosfatidil inositol kinasa o de diversos factores de transcripción<sup>296</sup>.

Desde el punto de vista clínico, Mathew y cols., comunicaron la incidencia a dos años de tumores en varios ensayos aleatorizados con sirolimus «de novo», encontrando que es menor en los pacientes con terapias basadas en sirolimus o en aquellas que habían eliminado el inhibidor de la calcineurina que en los grupos control<sup>297</sup>. Este beneficio se observa tanto en los tumores cutáneos como no cutáneos<sup>298</sup>. Asimismo, el grupo de Texas ha comunicado una

baja incidencia de linfomas postrasplante en su cohorte de pacientes con sirolimus<sup>299</sup>. Un registro retrospectivo de la UNOS sugiere igualmente que los esquemas con sirolimus sólo o junto un ICN se asocian a una menor incidencia de tumores «de novo» a 2 años postrasplante<sup>300</sup>.

La conversión a sirolimus se ha usado también con éxito como forma de tratamiento no específica de diversos tumores de aparición postrasplante como el sarcoma de Kaposi<sup>301-303</sup>, carcinoma escamoso de piel recidivante<sup>304</sup>, hepatocarcinoma<sup>305,306</sup>, o linfoma<sup>307-310</sup>.

Estos datos han sugerido a algunos grupos que en aquellos pacientes con antecedentes tumorales pretrasplante, la tasa de recidiva puede minimizarse mediante el empleo de sirolimus desde el comienzo del trasplante y la evitación de deplecciones linfoides y minimización de esteroides<sup>311</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kahan BD: Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 356 (9225): 194-202, 2000.
- Kahan BD: Two-year results of multicenter phase III trials on the effect of the addition of sirolimus to Cyclosporine-based immunosuppressive regimens in renal transplantation. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): S37-S51, 2003.
- MacDonald AS: A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 71 (2): 271-280, 2001.
- Blum CB: Effects of sirolimus on lipids in renal allograft recipients: an analysis using the Framingham risk model. *Am J Transplant* 2 (6): 551-559, 2002.
- Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM: Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int* 66 (1): 441-447, 2004.
- Anavekar NS, McMurray JJV, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau J-L y cols.: Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 351 (13): 1285-1295, 2004.
- Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B: Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 75 (8): 1291-5, 2003.
- Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Gronhagen-Riska C, Neumayer HH y cols.: Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation* 79 (9): 1160-1163, 2005.
- Chueh SC, Kahan BD: Dyslipidemia in renal transplant recipients treated with a sirolimus and cyclosporine-based immunosuppressive regimen: incidence, risk factors, progression, and prognosis. *Transplantation* 76 (2): 375-382, 2003.
- Legendre C, Campistol JM, Squifflet JP, Burke JT: Cardiovascular risk factors of sirolimus compared with cyclosporine: early experience from two randomized trials in renal transplantation. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): S151-S153, 2003.
- Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B y cols.: Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 74 (8): 1070-1076, 2002.
- Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ y cols.: Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res* 43 (8): 1170-1180, 2002.
- Hoogveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Hachey DL, Jaffe JS y cols.: Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100-containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation* 72 (7): 1244-1250, 2001.
- Massy ZA, De Bandt JP, Morelon E, Thevenin M, Lacour B, Kreis H. Hyperlipidaemia and post-heparin lipase activities in renal transplant recipients treated with sirolimus or cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant* 15 (6): 928, 2000.
- Elloso MM, Azrolan N, Sehgal SN, Hsu PL, Phiel KL, Kopec CA y cols.: Protective effect of the immunosuppressant sirolimus against aortic atherosclerosis in apo e-deficient mice. *Am J Transplant* 3 (5): 562-569, 2003.
- Podder H, Stepkowski SM, Napoli KL, Clark J, Verani RR, Chou TC y cols.: Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations. *J Am Soc Nephrol* 12 (5): 1059-1071, 2001.
- Kniepeiss D, Iberer F, Schaffellner S, Jakoby E, Duller D, Tscheliessnigg K: Dyslipidemia during sirolimus therapy in patients after liver transplantation. *Clin Transplant* 18 (6): 642-646, 2004.
- Kasiske B, Guijarro C, Massy Z, Wiederkehr M, Ma J: Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7 (1): 158-165, 1996.
- Schena FP, Jamieson N, Colon J, Shoker A, Pena J, Martínez J y cols.: FAVORABLE CARDIOVASCULAR RISK PROFILE WHEN SIROLIMUS IS USED WITHOUT CYCLOSPORINE COMPARED TO COMBINATION THERAPY: 3-YEAR RESULTS OF THE RAPAMUNE MAINTENANCE REGIMEN TRIAL. En: *Am J Transplant*; 2003; American Transplant Congress, Washington, DC, May 30-June 4, 2003; 2003.
- Araki M, Flechner SM, Ismail HR, Flechner LM, Zhou L, Derweesh IH y cols.: Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients Receiving Calcineurin or mTOR Inhibitor Drugs. *Transplantation* 81 (3): 335-341, 2006.
- Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S: Glucose Metabolism in Renal Transplant Recipients: Effect of Calcineurin Inhibitor Withdrawal and Conversion to Sirolimus. *J Am Soc Nephrol* 16 (10): 3128-3135, 2005.
- Havrdova T, Saudek F, Boucek P, Adamec M, Koznarova R, Jedinakova T y cols.: Metabolic effect of sirolimus versus mycophenolate mofetil on pancreatic graft function in the early posttransplant period. *Transplant Proc* 37 (8): 3544-2545, 2005.
- Um SH, Frigerio F, Watanabe M, Picard F, Joaquin M, Sticker M y cols.: Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature* 431 (7005): 200-205, 2004.
- Manning BD. Balancing Akt with S6K: implications for both metabolic diseases and tumorigenesis. *J Cell Biol* 167 (3): 399-403, 2004.
- Khamzina L, Veilleux A, Bergeron S, Marette A: Increased Activation of the Mammalian Target of Rapamycin Pathway in Liver and Skeletal Muscle of Obese Rats: Possible Involvement in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Endocrinology* 146 (3): 1473-1481, 2005.

## F. OPPENHEIMER y cols.

26. Swinford RD, Sorof JM, Braun MC, Kahan BD, Portman RJ: Sirolimus decreases body mass index in children post kidney transplantation. En: Journal of the American Society of Nephrology; 2002; 35<sup>th</sup> Annual Meeting, American Society of Nephrology, October 30 - November 4. p. 569A-570A, 2002.
27. Egidi MF, Cowan PA, Naseer A, Gaber AO: Conversion to sirolimus in solid organ transplantation: a Single-Center experience. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): S131-S137, 2003.
28. Castro C, Campistol JM, Sancho D, Sanchez-Madrid F, Casals E, Andrés V: Rapamycin attenuates atherosclerosis induced by dietary cholesterol in apolipoprotein-deficient mice through a p27Kip1-independent pathway. *Atherosclerosis* 172 (1): 31-38, 2004.
29. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S y cols.: Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 99 (16): 2164-2170, 1999.
30. Ikonen TS, Gummert JF, Hayase M, Honda Y, Hausen B, Christians U y cols.: Sirolimus (rapamycin) halts and reverses progression of allograft vascular disease in non-human primates. *Transplantation* 70 (6): 969-975, 2000.
31. Shioi T, McMullen JR, Tarnavski O, Converso K, Sherwood MC, Manning WJ y cols.: Rapamycin attenuates load-induced cardiac hypertrophy in mice. *Circulation* 107 (12): 1664-70, 2003.
32. McMullen JR, Sherwood MC, Tarnavski O, Zhang L, Dorfman AL, Shioi T y cols.: Inhibition of mTOR Signaling With Rapamycin Regresses Established Cardiac Hypertrophy Induced by Pressure Overload. *Circulation* 109 (24): 3050-3055, 2004.
33. Varghese Z, Fernando R, Moorhead JF, Powis SH, Ruan XZ: The effects of sirolimus on mesangial cell cholesterol homeostasis: a novel mechanism for its action against lipid-mediated injury in renal allografts. *Am J Physiol Renal Physiol* 289 (1): F43-F48, 2005.
34. Friend P, Legendre C, Daloz P, Colon J, Chapman J, Pena J y cols.: AN EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS ASSOCIATED WITH LONG-TERM SIROLIMUS (RAPAMUNE®) IMMUNOTHERAPY USED WITH OR WITHOUT CYCLOSPORINE. En: Transplantation; 2002; XIX International congress of The Transplantation Society, Miami, USA, August 25-30, 2002; p. 132, 2002.
35. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP y cols.: Long-Term Benefits with Sirolimus-Based Therapy after Early Cyclosporine Withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 15 (3): 809-817, 2004.
36. Oberbauer R, Kreis H, Johnson RW, Mota A, Claesson K, Ruiz JC y cols.: Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the rapamune maintenance regimen study. *Transplantation* 76 (2): 364-370, 2003.
37. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J: Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 72 (5): 777-786, 2001.
38. Grinyo JM, Campistol JM, Paul J, García-Martínez J, Morales JM, Prats D y cols.: Pilot Randomized Study of Early Tacrolimus Withdrawal from a Regimen with Sirolimus Plus Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 4 (8): 1308-1314, 2004.
39. Mulay AV, Hussain N, Fergusson D, Knoll GA. Calcineurin inhibitor withdrawal from sirolimus-based therapy in kidney transplantation: a systematic review of randomized trials. *Am J Transplant* 5 (7): 1748-56, 2005.
40. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G y cols.: Sirolimus in De Novo Heart Transplant Recipients Reduces Acute Rejection and Prevents Coronary Artery Disease at 2 Years. A Randomized Clinical Trial. *Circulation* 110 (17): 2694-2700, 2004.
41. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E y cols.: Use of Rapamycin Slows Progression of Cardiac Transplantation Vasculopathy. *Circulation* 108: 48-53, 2003.
42. Waksman R, Ajani AE, Pichard AD, Torguson R, Pinnow E, Canos D y cols.: Oral rapamycin to inhibit restenosis after stenting of de novo coronary lesions The Oral Rapamune to Inhibit Restenosis (ORBIT) study. *J Am Coll Cardiol* 44 (7): 1386-1392, 2004.
43. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Vogeser M, Zohlnhofer D, Schühlen H y cols.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis: the Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In-stent Stenosis (OSIRIS) trial. *Circulation* 110 (7): 790-795, 2004.
44. Rodríguez AE, Rodríguez Alemparte M, Vigo CF, Fernández Pereira C, Llauro C, Vetcher D y cols.: Role of oral rapamycin to prevent restenosis in patients with de novo lesions undergoing coronary stenting: results of the Argentina single centre study (ORAR trial). *Heart* 91 (11): 1433-1437, 2005.
45. Brara PS, Moussavian M, Grise MA, Reilly JP, Fernández M, Schatz RA y cols.: Pilot Trial of Oral Rapamycin for Recalcitrant Restenosis. *Circulation* 107: 1722-1724, 2003.
46. Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285 (19): 2486-2497, 2001.
47. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 45 (3 Pt 2): 16-153, 2005.
48. FDA. Rapamune - US - Summary of Product Characteristics. 2005 [cited 2005 2005, Jun 1st]; Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/21083s019,21110s024lbl.pdf>
49. EMEA. Rapamune - EU - Summary of Product Characteristics. 2005 [cited 2005 2005, May 18th]; Available from: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/rapamune/rapamune.htm>
50. Josef F, Marina K, Alois W: Sirolimus myopathy. *Transplantation* 76 (12): 1773-1774, 2003.
51. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W y cols.: A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation* 77 (2): 252-258, 2004.
52. Russ G, Segoloni G, Oberbauer R, Legendre C, Mota A, Eris J y cols.: Superior Outcomes in Renal Transplantation after Early Cyclosporine Withdrawal and Sirolimus Maintenance Therapy, Regardless of Baseline Renal Function. *Transplantation* 80 (9): 1204-1211, 2005.
53. Augustine JJ, Knauss TC, Schalak JA, Bodziak KA, Siegel C, Hricik DE: Comparative Effects of Sirolimus and Mycophenolate Mofetil on Erythropoiesis in Kidney Transplant Patients. *Am J Transplant* 4 (12): 2001-2006, 2004.
54. Anil Kumar MS, Heifets M, Fyfe B, Saeed MI, Moritz MJ, Parikh MH y cols.: Comparison of Steroid Avoidance in Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus/Sirolimus Combination in Kidney Transplantation Monitored by Surveillance Biopsy. *Transplantation* 80 (6): 807-814, 2005.

55. Kim M-J, Mayr M, Pechula M, Steiger J, Dickenmann M: Marked erythrocyte microcytosis under primary immunosuppression with sirolimus. *Transplant International* 19 (1): 12-18, 2006.
56. Hamdy AF, El-Agroudy AE, Bakr MA, Mostafa A, El-baz M, El-Shahawy E-M y cols.: Comparison of Sirolimus with Low-Dose Tacrolimus Versus Sirolimus-based Calcineurin Inhibitor-Free Regimen in Live Donor Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation* 5 (10): 2531-2538, 2005.
57. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR y cols.: Complete Avoidance of Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation: a Randomized Trial Comparing Sirolimus and Tacrolimus. *American Journal of Transplantation* 6 (3): 514-522, 2006.
58. Thauant O, Beaumont C, Chatenoud L, Lechaton S, Mamer-Bruneel MF, Varet B y cols.: Anemia after Late Introduction of Sirolimus May Correlate with Biochemical Evidence of a Chronic Inflammatory State. *Transplantation* 80 (9): 1212-1219, 2005.
59. Cahill BC, Somerville KT, Crompton JA, Parker ST, O'Rourke MK, Stringham JC y cols.: Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 22 (2): 169-176, 2003.
60. Maiorano AM, Schena A, Stallone G, Infante G, Pontrelli P, Verrienti R y cols.: RAPAMYCIN INTERFERES WITH IRON METABOLISM IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. En: 2005; XLII ERA-EDTA Congress, June 4-7, 2005, Istanbul (Turkey); 2005.
61. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM: Predictors of Success in Conversion from Calcineurin Inhibitor to Sirolimus in Chronic Allograft Dysfunction. *Am J Transplant* 4 (11): 1869-1875, 2004.
62. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Lameire N: Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. *Transplantation* 79 (3): 367-368, 2005.
63. Jaster R, Bittorf T, Klinken SP, Brock J: Inhibition of proliferation but not erythroid differentiation of J2E cells by rapamycin. *Biochem Pharmacol* 51 (9): 1181-1185, 1996.
64. Bouscary D, Pene F, Claessens YE, Muller O, Chretien S, Fontenay-Roupie M y cols.: Critical role for PI 3-kinase in the control of erythropoietin-induced erythroid progenitor proliferation. *Blood* 101 (9): 3436-3443, 2003.
65. Buchler M, Lebranchu Y, Beneton M, Le Meur Y, Heng AE, Westeel PF y cols.: Higher exposure to mycophenolic acid with sirolimus than with cyclosporine cotreatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 78 (1): 34-42, 2005.
66. Renders L, Steinbach R, Valerius T, Schocklmann HO, Kunzendorf U: Low-Dose Sirolimus in Combination with Mycophenolate Mofetil Improves Kidney Graft Function Late after Renal Transplantation and Suggests Pharmacokinetic Interaction of Both Immunosuppressive Drugs. *Kidney Blood Press Res* 27 (3): 181-185, 2004.
67. Cattaneo D, Merlini S, Zenoni S, Baldelli S, Gotti E, Remuzzi G y cols.: Influence of co-medication with sirolimus or cyclosporine on mycophenolic Acid pharmacokinetics in kidney transplantation. *Am J Transplant* 5 (12): 2937-2944, 2005.
68. Picard N, Premaud A, Rousseau A, Le Meur Y, Marquet P. A comparison of the effect of cyclosporin and sirolimus on the pharmacokinetics of mycophenolate in renal transplant patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* in press.
69. El Haggan W, Ficheux M, Debruyne D, Rognant N, Lobbedez T, Allard C y cols.: Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid in Kidney Transplant Patients Receiving Sirolimus Versus Cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 37 (2): 864-866, 2005.
70. Hong JC, Kahan BD: Sirolimus-induced thrombocytopenia and leukopenia in renal transplant recipients: risk factors, incidence, progression, and management. *Transplantation* 69 (10): 2085-2090, 2000.
71. Quesniaux VF, Wehrli S, Steiner C, Joergensen J, Schuurman HJ, Herrman P y cols.: The immunosuppressant rapamycin blocks *in vitro* responses to hematopoietic cytokines and inhibits recovering but not steady-state hematopoiesis *in vivo*. *Blood* 84 (5): 1543-1552, 1994.
72. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC: Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 42 (5): 1058-1068, 2003.
73. Langer RM, Van Buren CT, Katz SM, Kahan BD: De novo hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation in patients treated with cyclosporine-sirolimus combination. *Transplantation* 73 (5): 756-760, 2002.
74. Robson M, Cote I, Abbs I, Koffman G, Goldsmith D: Thrombotic micro-angiopathy with sirolimus-based immunosuppression: potentiation of calcineurin-inhibitor-induced endothelial damage? *Am J Transplant* 3 (3): 324-327, 2003.
75. Paramesh AS, Grosskreutz C, Florman SS, Gondolesi GE, Sharma S, Kaufman SS y cols.: Thrombotic microangiopathy associated with combined sirolimus and tacrolimus immunosuppression after intestinal transplantation. *Transplantation* 77 (1): 129-148, 2004.
76. Saikali JA, Truong LD, Suki WN: Sirolimus may promote thrombotic microangiopathy. *Am J Transplant* 3 (2): 229-230, 2003.
77. Cutler C, Henry NL, Magee C, Li S, Kim HT, Alyea E y cols.: Sirolimus and Thrombotic Microangiopathy after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 11 (7): 551-557, 2005.
78. Fortin MC, Raymond MA, Madore F, Fugere JA, Paquet M, St-Louis G y cols.: Increased risk of thrombotic microangiopathy in patients receiving a cyclosporin-sirolimus combination. *Am J Transplant* 4 (6): 946-952, 2004.
79. Barone GW, Gurley BJ, Abul-Ezz SR, Gokden N: Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 42 (1): 202-206, 2003.
80. Florman S, Benchimol C, Lieberman K, Burrows L, Bromberg JS: Fulminant recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome during a calcineurin inhibitor-free immunosuppression regimen. *Pediatr Transplant* 6 (4): 352-355, 2002.
81. Crew RJ, Radhakrishnan J, Cohen DJ, Stern L, Goldstein M, Hardy M y cols.: De novo thrombotic microangiopathy following treatment with sirolimus: report of two cases. *Nephrol Dial Transplant* 20 (1): 203-209, 2005.
82. Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M, Fadel F, Noel LH, Lagonotte E y cols.: Sirolimus-Induced Thrombotic Microangiopathy is Associated with Decreased Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Kidneys. *Am J Transplant* 5 (10): 2441-2447, 2005.
83. Pelle G, Xu Y, Khoury N, Mougnot B, Rondeau E: Thrombotic microangiopathy in marginal kidneys after sirolimus use. *Am J Kidney Dis* 46 (6): 1124-1128, 2005.
84. Gutiérrez de la Fuente C, Sola E, Alférez MJ, Navarro A, Cabello M, Burgos D y cols.: De novo hemolytic uremic syndrome in a kidney-pancreas recipient in the postoperative period. *Nefrología* 24 Supl. 3: 3-6, 2004.
85. Yango A, Morrissey P, Monaco A, Butera J, Gohh RY. Successful treatment of tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy with sirolimus conversion and plasma exchange. *Clin Nephrol* 58 (1): 77-78, 2002.
86. Franco A, Hernández D, Capdevilla L, Errasti P, González M, Ruiz JC y cols.: De novo Hemolytic-Uremic Syndrome/Thrombotic microangiopathy in renal transplant patients

## F. OPPENHEIMER y cols.

- receiving calcineurin inhibitors: role of sirolimus. *Transplant Proc* 35 (5): 1764-1766, 2003.
87. Edwards C, House A, Shahinian V, Knoll G: Sirolimus-based immunosuppression for transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant* 17 (8): 1524-1526, 2002.
  88. Heering P, Deppe CE, Farokhzad F, Helmchen U, Grabensee B: Hemolytic uremic syndrome after renal transplantation: immunosuppressive therapy with rapamycin. *Nephron* 91 (1): 177, 2002.
  89. Ibañez JP, Monteverde ML, Goldberg J, Díaz MA, Turconi A: Sirolimus in Pediatric Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 37 (2): 682-684, 2005.
  90. Sundberg AK, Rohr MS, Hartmann EL, Adams PL, Stratta RJ: Conversion to sirolimus-based maintenance immunosuppression using daclizumab bridge therapy in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 18 Suppl. 12: 61-66, 2004.
  91. Oyen O, Strom EH, Midtvedt K, Bentdal O, Hartmann A, Bergan S y cols.: Calcineurin Inhibitor-Free Immunosuppression in Renal Allograft Recipients with Thrombotic Microangiopathy/Hemolytic Uremic Syndrome. *American Journal of Transplantation* 6 (2): 412-418, 2006.
  92. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P y cols.: Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 67 (7): 1036-1042, 1999.
  93. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J y cols.: Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transplant Int* 18 (1): 22-28, 2005.
  94. Cutler C, Antin JH: Sirolimus for GVHD prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 34 (6): 471-476, 2004.
  95. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker M, First R y cols.: A RANDOMIZED, PROSPECTIVE, MULTICENTER COMPARISON OF TACROLIMUS (TAC), MYCOPHENOLATE MOFETIL (MMF) AND STEROIDS VS CYCLOSPORINE MICROEMULSION, MMF AND STEROIDS VS TAC, SIROLIMUS AND STEROIDS IN DE NOVO CARDIAC TRANSPLANT RECIPIENTS 12 MONTH REPORT. In: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
  96. Trotter JF, Wallack A, Steinberg T: Low incidence of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients receiving sirolimus primary immunosuppression with 3-day corticosteroid taper. *Transplant Infect Dis* 5 (4): 174-180, 2003.
  97. Kahan BD: Sirolimus: a ten-year perspective. *Transplantation Proceedings* 36 (1): 71-75, 2004.
  98. Ozaki KS, Camara NOS, Galante NZ, Camargo LFA, Pacheco-Silva A: Decreased Cytomegalovirus infection after antilymphocyte therapy in sirolimus-treated renal transplant patients. *International Immunopharmacology* 5 (1): 103-106, 2005.
  99. Egidi MF, Lo A, Mya M, Gaber LW, Lau K, Shokouh-Amiri MH y cols.: LONG-TERM RESULTS IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS CONVERTED FROM CALCINEURIN-INHIBITORS TO SIROLIMUS. En: *Transplantation*; 2004 July, 27th; XX International Congress of the Transplantation Society; 2004.
  100. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA y cols.: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 349 (9): 847-858, 2003.
  101. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y y cols.: Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 78 (10): 1532-1540, 2004.
  102. Ozaki KS, Nogueira E, Camargo LFA, Granato C, Melaragno C, Camara NOS y cols.: CO-ADJUVANT USE OF SIROLIMUS FOR TREATMENT OF GANCYCLOVIR-INDUCED RESISTANT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN TRANSPLANT PATIENTS. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
  103. Deborska D, Durlík M, Sadowska A, Nowacka-Cieciura E, Pazik J, Lewandowski Z y cols.: Human herpesvirus-6 in renal transplant recipients: potential risk factors for the development of human herpesvirus-6 seroconversion. *Transplant Proc* 35 (6): 2199-2201, 2003.
  104. Nepomuceno RR, Balatoni CE, Natkunam Y, Snow AL, Krams SM, Martinez OM: Rapamycin inhibits the interleukin 10 signal transduction pathway and the growth of Epstein Barr virus B-cell lymphomas. *Cancer Res* 63 (15): 4472-4480, 2003.
  105. McDonald RA, McIntosh M, Stablein D, Grimm P, Wyatt R, Arar M y cols.: INCREASED INCIDENCE OF PTLD IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS ENROLLED IN A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF STEROID WITHDRAWAL: A STUDY OF THE CCTPT. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
  106. Heredia A, Amoroso A, Davis C, Le N, Reardon E, Dominique JK y cols.: Rapamycin causes down-regulation of CCR5 and accumulation of anti-HIV {beta}-chemokines: an approach to suppress R5 strains of HIV-1. *PNAS* 100 (18): 10411-10416, 2003.
  107. Castedo M, Ferri KF, Blanco J, Roumier T, Larochette N, Barretina J y cols.: Human immunodeficiency virus 1 envelope glycoprotein complex-induced apoptosis involves mammalian target of rapamycin/FKBP12-rapamycin-associated protein-mediated p53 phosphorylation. *J Exp Med* 194 (8): 1097-1110, 2001.
  108. Perfettini J-L, Roumier T, Castedo M, Larochette N, Boya P, Raynal B y cols.: NF- $\kappa$ B and p53 Are the Dominant Apoptosis-inducing Transcription Factors Elicited by the HIV-1 Envelope. *J Exp Med* 199 (5): 629-640, 2004.
  109. Kumar MSA, Sierka DR, Damask AM, Fyfe B, McAlack RF, Heifets M y cols.: Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int* 67 (4): 1622-1629, 2005.
  110. Jain AK, Venkataramanan R, Fridell JA, Gadomski M, Shaw LM, Ragni M y cols.: Nelfinavir, a protease inhibitor, increases sirolimus levels in a liver transplantation patient: a case report. *Liver Transpl* 8 (9): 838-840, 2002.
  111. Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G: Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: an update. *Kidney Int* 66 (2): 532-541, 2004.
  112. Zhu J, Wu J, Frizell E, Liu SL, Bashey R, Rubin R y cols.: Rapamycin inhibits hepatic stellate cell proliferation *in vitro* and limits fibrogenesis in an *in vivo* model of liver fibrosis. *Gastroenterology* 117 (5): 1198-204, 1999.
  113. Biecker E, De Gottardi A, Neef M, Unternahrer M, Schneider V, Ledermann M y cols.: Long-Term Treatment of Bile Duct-Ligated Rats with Rapamycin (Sirolimus) Significantly Attenuates Liver Fibrosis: Analysis of the Underlying Mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 313 (3): 952-961, 2005.
  114. Forman LM, Kam I, Everson GT: MAINTENANCE OF EXCELLENT PATIENT SURVIVAL AFTER LIVER TRANSPLANTATION FOR CHRONIC HEPATITIS C IN A SINGLE CENTER DURING THREE ERAS OF IMMUNOSUPPRESSION CHARACTERIZED BY WIDE VARIATION IN USE OF OKT3. En: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14-19, 2004, Boston, MA; 2004.

115. Samonakis DN, Cholongitas E, Triantos CK, Griffiths P, Dhillon AP, Thalheimer U y cols.: Sustained, spontaneous disappearance of serum HCV-RNA under immunosuppression after liver transplantation for HCV cirrhosis. *Journal of Hepatology* 11 (4): 386-395, 2005.
116. Wali RK, Drachenberg C, Hirsch HH, Papadimitriou J, Nahar A, Mohanlal V y cols.: BK Virus-Associated Nephropathy in Renal Allograft Recipients: Rescue Therapy by Sirolimus-Based Immunosuppression. *Transplantation* 78 (7): 1069-1073, 2004.
117. Hirsch HH, Mohaupt M, Klimkait T: Prospective monitoring of BK virus load after discontinuing sirolimus treatment in a renal transplant patient with BK virus nephropathy. *J Infect Dis* 184 (11): 1494-1496, 2001.
118. Lipshutz GS, Flechner SM, Govani MV, Vincenti F: BK Nephropathy in Kidney Transplant Recipients Treated with a Calcineurin Inhibitor-Free Immunosuppression Regimen. *Am J Transplant* 4 (12): 2132-2134, 2004.
119. Singh N, Heitman J: Antifungal attributes of immunosuppressive agents: new paradigms in management and elucidating the pathophysiologic basis of opportunistic mycoses in organ transplant recipients. *Transplantation* 77 (6): 795-800, 2004.
120. Wong GK, Griffith S, Kojima I, Demain AL: Antifungal activities of rapamycin and its derivatives, prolyrapamycin, 32-desmethyrapamycin, and 32-desmethoxyrapamycin. *J Antibiot (Tokyo)* 51 (5): 487-491, 1998.
121. Kontoyiannis DP, Lewis RE, Oshero N, Albert ND, May GS: Combination of caspofungin with inhibitors of the calcineurin pathway attenuates growth *in vitro* in *Aspergillus* species. *J Antimicrob Chemother* 51 (2): 313-316, 2003.
122. Said A, Garnick JJ, Dieterle N, Peres E, Abidi MH, Ibrahim RB: Sirolimus-itraconazole interaction in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Pharmacotherapy* 26 (2): 289-295, 2006.
123. Thomas PP, Manivannan J, John GT, Jacob CK: Sirolimus and ketoconazole co-prescription in renal transplant recipients. *Transplantation* 77 (3): 474-475, 2004.
124. Cervelli MJ: Fluconazole-sirolimus drug interaction. *Transplantation* 74 (10): 1477-1478, 2002.
125. Kahan BD, Julián BA, Pescovitz MD, Vanrenterghem Y, Neylan J: Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. Rapamune Study Group. *Transplantation* 68 (10): 1526-1532, 1999.
126. Watson CJ, Friend PJ, Jamieson NV, Frick TW, Alexander G, Gimson AE y cols.: Sirolimus: a potent new immunosuppressant for liver transplantation. *Transplantation* 67 (4): 505-509, 1999.
127. Domínguez J, Mahalati K, Kiberd B, McAlister VC, MacDonald AS: Conversion to rapamycin immunosuppression in renal transplant recipients: report of an initial experience. *Transplantation* 70 (8): 1244-1247, 2000.
128. Fisher A, Seguel JM, De La Torre AN, Wilson D, Merchant A, Arora RK y cols.: Effect of sirolimus on infection incidence in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 10 (2): 193-198, 2004.
129. Gonwa T, Méndez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S: Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation* 75 (8): 1213-1220, 2003.
130. Gómez-Cambronero J: Rapamycin inhibits GM-CSF-induced neutrophil migration. *FEBS Lett* 550 (1-3): 94-100, 2003.
131. Jorgensen PF, Wang JE, Almløf M, Solberg R, Okkenhaug C, Scholz T y cols.: Sirolimus interferes with the innate response to bacterial products in human whole blood by attenuation of IL-10 production. *Scand J Immunol* 53 (2): 184-191, 2001.
132. Bottiger Y, Brattstrom C, Backman L, Claesson K, Burke JT: Trimethoprim-sulphamethoxazole does not affect the pharmacokinetics of sirolimus in renal transplant recipients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 60 (5): 566-569, 2005.
133. Mahe E, Morelon E, Lechaton S, Sang KH, Mansouri R, Ducasse MF y cols.: Cutaneous Adverse Events in Renal Transplant Recipients Receiving Sirolimus-Based Therapy1. *Transplantation* 79 (4): 476-482, 2005.
134. Stallone G, Infante B, Di Paolo S, Schena A, Grandaliano G, Gesualdo L y cols.: Sirolimus and angiotensin-converting enzyme inhibitors together induce tongue oedema in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 19 (11): 2906-2908, 2004.
135. Burdese M, Rossetti M, Guarena C, Consiglio V, Mezza E, Soragna G y cols.: Sirolimus and ACE-Inhibitors: A Note of Caution. *Transplantation* 79 (2): 251-252, 2005.
136. Mohaupt MG, Vogt B, Frey FJ: Sirolimus-associated eyelid edema in kidney transplant recipients. *Transplantation* 72 (1): 162-164, 2001.
137. Wadei H, Gruber SA, El-Amm JM, Garnick J, West MS, Granger DK y cols.: Sirolimus-induced angioedema. *Am J Transplant* 4 (6): 1002-1005, 2004.
138. Aboujaoude W, Milgrom ML, Govani MV: Lymphedema associated with sirolimus in renal transplant recipients 1. *Transplantation* 77 (7): 1094-1096, 2004.
139. Romagnoli J, Citterio F, Nanni G, Tondolo V, Castagneto M: Severe Limb Lymphedema in Sirolimus-Treated Patients. *Transplantation Proceedings* 37 (2): 834-836, 2005.
140. Fuchs U, Zittermann A, Berthold HK, Tenderich G, Deyerling KW, Minami K y cols.: Immunosuppressive therapy with everolimus can be associated with potentially life-threatening lingual angioedema. *Transplantation* 79 (8): 981-983, 2005.
141. Ram Peddi V, Jensik S, Pescovitz M, Pirsch J, Adler SH, Richard Thistlethwaite J y cols.: An open-label, pilot study evaluating the safety and efficacy of converting from calcineurin inhibitors to sirolimus in established renal allograft recipients with moderate renal insufficiency. *Clin Transpl* 19 (1): 130-136, 2005.
142. Watson CJ, Firth J, Williams PF, Bradley JR, Pritchard N, Chaudhry A y cols.: A Randomized Controlled Trial of Late Conversion from CNI-Based to Sirolimus-Based Immunosuppression Following Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation* 5 (10): 2496-2503, 2005.
143. Gonwa TA, Hricik DE, Brinker K, Grinyo JM, Schena FP, the Sirolimus Renal Function Study Group: Improved renal function in sirolimus-treated renal transplant patients after early cyclosporine elimination. *Transplantation* 74 (11): 1560-1567, 2002.
144. Andoh TF, Burdman EA, Fransechini N, Houghton DC, Bennett WM: Comparison of acute rapamycin nephrotoxicity with cyclosporine and FK506. *Kidney Int* 50 (4): 1110-1117, 1996.
145. Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, Lahfa M, Claudy A, Griffiths CE: Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 145 (3): 438-445, 2001.
146. Andoh TF, Lindsley J, Franceschini N, Bennett WM: Synergistic effects of cyclosporine and rapamycin in a chronic nephrotoxicity model. *Transplantation* 62 (3): 311-316, 1996.
147. Lloberas N, Alperovich G, Torras J, Herrero-Fresneda I, Riera M, Franquesa M y cols.: The Association of Rapamycin Either with FK506 or Cyclosporine Produce a Different Functional and Structural Pattern of Nephrotoxicity. En: *J Am Soc*



## F. OPPENHEIMER y cols.

- Nephrol*; 2003; American Society of Nephrology. Renal Week 2003. San Diego, November 12-17, 2003; 2003.
148. Trotter JF: Sirolimus in liver transplantation. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): S193-S200, 2003.
  149. Trotter JF, Bak T, Pearson M, Wachs M, Kugelmas M, Kam I y cols.: Nephrotoxicity is more common with cyclosporine A than tacrolimus in liver transplant recipients receiving sirolimus as primary immunosuppression. En: *Liver Transpl*; 2002, p. C18.
  150. Saeed MI, Kumar MSA, Heifets M, Sierka D, Xiao SG, Moritz MJ y cols.: COMPARISON OF TACROLIMUS (TAC) AND SIROLIMUS (SLR) VERSUS CYCLOSPORINE (CSA) AND SLR IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS MAINTAINED ON STEROID FREE IMMUNOSUPPRESSION. En: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14-19, 2004, Boston, MA; 2004.
  151. Méndez R, Gonwa T, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S: A prospective, randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 1 year. *Transplantation* 80 (3): 303-309, 2005.
  152. Vitko S, Włodarczyk Z, Kyllonen L, Czajkowski Z, Margreiter R, Backman L y cols.: Tacrolimus Combined with Two Different Dosages of Sirolimus in Kidney Transplantation: Results of a Multicenter Study. *American Journal of Transplantation* 6 (3): 531-538, 2006.
  153. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Howard RJ, Fujita S, Kaplan B: Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus. *Am J Transplant* 5 (9): 2273-2280, 2005.
  154. Radovancevic B, Vrtovec B: Sirolimus therapy in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): S171-S176, 2003.
  155. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D y cols.: Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 69 (7): 1252-1260, 2000.
  156. Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andres A y cols.: Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2 (5): 436-442, 2002.
  157. Bonegio RGB, Fuhro R, Wang Z, Valeri CR, Andry C, Salant DJ y cols.: Rapamycin Ameliorates Proteinuria-Associated Tubulointerstitial Inflammation and Fibrosis in Experimental Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16 (7): 2063-2072, 2005.
  158. Alperovich G, Lloberas N, Torras J, Rama I, Rama I, la Franquesa M y cols.: AMELIORATION OF LUPUS NEPHRITIS WITH RAPAMYCIN IN A MURINE MODEL. En: 2005; XLII ERA-EDTA Congress, June 4-7, 2005, Istanbul (Turkey); 2005.
  159. Piñera C, Ramos A, Buelta L, De Cos MA, Setién MA, Merino R y cols.: EFECTO DE RAPAMICINA EN LA PREVENCIÓN DE LA NEFROPATÍA LÚPICA DEL MODELO DE LUPUS MURINO NZB/WF1. En: *Nefrología*; 2004; Congreso de la SEN, Tenerife, 2-6 Octubre de 2004; 2004.
  160. Legendre C, Ruiz JC, Claesson K, Oberbauer R, Mota A, Eris J y cols.: EARLY CYCLOSPORINE WITHDRAWAL WITH SIROLIMUS MAINTENANCE THERAPY IN THE PRESENCE OF RISK FACTORS FOR REDUCED RENAL FUNCTION: 5-YEAR RESULTS FROM THE RAPAMUNE MAINTENANCE REGIMEN (RMR) TRIAL. En: *Transplant Int*; 2005; ESOT, Geneve 2005; 2005.
  161. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H y cols.: De Novo Kidney Transplantation Without Use of Calcineurin Inhibitors Preserves Renal Structure and Function at Two Years. *Am J Transplant* 4 (11): 1776-1785, 2004.
  162. Morales JM, Grinyo JM, Campistol JM, García J, Arias M, Paul J y cols.: FK-506 WITHDRAWAL FROM A REGIMEN OF SIROLIMUS PLUS FK-506 RESULTS AT 2-YEARS IN AN IMPROVEMENT IN BLOOD PRESSURE AND RENAL FUNCTION WITHOUT PROTEINURIA IN ONGOING KIDNEY RECIPIENTS. En: *Transplant Int*; 2005; ESOT congress 2005, Geneve; 2005.
  163. Glotz D, Charpentier B, Abramowicz D, Lang P, Rostaing L, Rife G y cols.: 6 MONTHS PRELIMINARY RESULTS OF A RANDOMIZED TRIAL COMPARING SIROLIMUS (SRL) VERSUS TACROLIMUS (FK) IN 141 TRANSPLANT PATIENTS RECEIVING A CADAVERIC RENAL GRAFT. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
  164. Lebranchu Y, Buchler M, Etienne I, Toupance O, Westell P-F, Legendre C y cols.: 12 MONTH RESULTS OF A RANDOMIZED TRIAL COMPARING SIROLIMUS (SRL) VERSUS CYCLOSPORINE (CsA) IN 150 TRANSPLANT PATIENTS RECEIVING A CADAVERIC RENAL GRAFT. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
  165. Morelon E, Kreis H: Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8- year experience. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): S52-S57, 2003.
  166. Letavernier E, Pe'raldi MN, Pariente A, Morelon E, Legendre C: Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation* 80 (9): 1198-1203, 2005.
  167. Dervaux T, Caillard S, Meyer C, Ellero B, Woehl-Jaegle ML, Hannedouche T y cols.: Is sirolimus responsible for proteinuria? *Transplant Proc* 37 (6): 2828-2829, 2005.
  168. Aliabadi A, Kammersta, X, Tter D, Seebacher G, Ro y cols.: 242: Development of proteinuria after switch to sirolimus based immunosuppression in long-term cardiac transplant patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 25 (2, Supl. 1): 128, 2006.
  169. Senior PA, Paty BW, Cockfield SM, Ryan EA, Shapiro AM: Proteinuria developing after clinical islet transplantation resolves with sirolimus withdrawal and increased tacrolimus dosing. *Am J Transplant* 5 (9): 2318-2323, 2005.
  170. Dittrich E, Schmaldienst S, Soleiman A, Horl WH, Pohanka E: Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. *Transpl Int* 17 (4): 215-220, 2004.
  171. Sennesael JJ, Bosmans JL, Bogers JP, Verbeelen D, Verpooten GA: Conversion from cyclosporine to sirolimus in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 80 (11): 1578-1585, 2005.
  172. Bumbea V, Kamar N, Ribes D, Esposito L, Modesto A, Guizard J y cols.: Long-term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Nephrol Dial Transplant* 20 (11): 2517-2523, 2005.
  173. Butani L: Investigation of Pediatric Renal Transplant Recipients with Heavy Proteinuria after Sirolimus Rescue. *Transplantation* 78 (9): 1362-1366, 2004.
  174. Saurina A, Campistol JM, Piera C, Diekmann F, Campos B, Campos N y cols.: Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft dysfunction: changes in glomerular haemodynamics and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 21 (2): 488-493, 2006.
  175. Straathof-Galema L, Wetzels JFM, Dijkman HBPM, Steenbergen EJ, Hilbrands LB: Sirolimus-Associated Heavy Proteinuria in a Renal Transplant Recipient: evidence for a Tubular Mechanism. *American Journal of Transplantation* 6 (2): 429-433, 2006.
  176. Izzedine H, Brocheriou I, Frances C: Post-Transplantation Proteinuria and Sirolimus. *N Engl J Med* 353 (19): 2088-a-2089, 2005.

177. Daniel C, Renders L, Amann K, Schulze-Lohoff E, Hauser IA, Hugo C: Mechanisms of Everolimus-Induced Glomerulosclerosis After Glomerular Injury in the Rat. *American Journal of Transplantation* 5 (12): 2849-2861, 2005.
178. Fervenza FC, Fitzpatrick PM, Mertz J, Erickson SB, Liggett S, Popham S y cols.: Acute rapamycin nephrotoxicity in native kidneys of patients with chronic glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 19 (5): 1288-1292, 2004.
179. Patel P, Pal S, Ashley C, Sweny P, Burns A: Combination therapy with sirolimus (rapamycin) and tacrolimus (FK-506) in treatment of refractory minimal change nephropathy, a clinical case report. *Nephrol Dial Transplant* 20 (5): 985-987, 2005.
180. Tumlin JA, Miller D, Near M, Selvaraj S, Hennigar R, Guasch A: A Prospective, Open-Label Trial of Sirolimus in the Treatment of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* in press: CJN.00120605.
181. Hong JC, Kahan BD: A calcineurin antagonist-free induction strategy for immunosuppression in cadaveric kidney transplant recipients at risk for delayed graft function. *Transplantation* 71 (9): 1320-1328, 2001.
182. Knight RJ, Kerman RH, Schoenberg L, Podder H, Van Buren CT, Katz S y cols.: The selective use of basiliximab versus thymoglobulin in combination with sirolimus for cadaveric renal transplant recipients at low risk versus high risk for delayed graft function. *Transplantation* 78 (6): 904-910, 2004.
183. Chang GJ, Mahanty HD, Vincenti F, Freise CE, Roberts JP, Ascher NL y cols.: A calcineurin inhibitor-sparing regimen with sirolimus, mycophenolate mofetil, and anti-CD25 mAb provides effective immunosuppression in kidney transplant recipients with delayed or impaired graft function. *Clin Transplant* 14 (6): 550-554, 2000.
184. Pescovitz MD, Govani M: Sirolimus and mycophenolate mofetil for calcineurin-free immunosuppression in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 38 (4 Supl. 2): S16-S21, 2001.
185. Mital D, Podlasek W, Jensik S: Sirolimus-based steroid-free maintenance immunosuppression. *Transplant Proc* 34 (5): 1709, 2002.
186. El-Sabrouh R, Delaney V, Qadir M, Butt F, Hanson P, Butt KM: Sirolimus in combination with tacrolimus or mycophenolate mofetil for minimizing acute rejection risk in renal transplant recipients-a single center experience. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): S89-S94, 2003.
187. Shaffer D, Langone A, Nylander WA, Goral S, Kizilisk AT, Helderan JH: A pilot protocol of a calcineurin-inhibitor free regimen for kidney transplant recipients of marginal donor kidneys or with delayed graft function. *Clin Transplant* 17 (Supl. 9): 31-34, 2003.
188. Vincenti F, Stock P: De novo use of sirolimus in immunosuppression regimens in kidney and kidney-pancreas transplantation at the University of California, San Francisco. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): S183-S186, 2003.
189. Lieberthal W, Fuhro R, Andry CC, Rennke H, Abernathy VE, Koh JS y cols.: Rapamycin impairs recovery from acute renal failure: role of cell-cycle arrest and apoptosis of tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 281 (4): F693-706, 2001.
190. McTaggart RA, Gottlieb D, Brooks J, Bacchetti P, Roberts JP, Tomlanovich S y cols.: Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 3 (4): 416-423, 2003.
191. McTaggart RA, Tomlanovich S, Bostrom A, Roberts JP, Feng S: Comparison of Outcomes after Delayed Graft Function: Sirolimus-Based Versus Other Calcineurin-Inhibitor Sparing Induction Immunosuppression Regimens. *Transplantation* 78 (3): 475-480, 2004.
192. Smith KD, Wrenshall LE, Nicosia RF, Pichler R, Marsh CL, Alpers CE y cols.: Delayed graft function and cast nephropathy associated with tacrolimus plus rapamycin use. *J Am Soc Nephrol* 14 (4): 1037-1045, 2003.
193. Lo A, Egidi MF, Gaber L, Amiri HS, Vera S, Gross B y cols.: DELAYED GRAFT FUNCTION AND SIROLIMUS. En: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14 - 19, 2004, Boston, MA; 2004.
194. Derweesh IH, Flechner SM, Moneim HA, Zhou L, Araki M, Modlin C y cols.: COMPARISON OF DENOVO SIROLIMUS VS CALCINEURIN INHIBITOR IMMUNOSUPPRESSION ON EARLY FUNCTIONAL RECOVERY OF KIDNEY TRANSPLANTS. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
195. Stallone G, Di Paolo S, Schena A, Infante B, Battaglia M, Ditunno P y cols.: Addition of sirolimus to cyclosporine delays the recovery from delayed graft function but does not affect 1-year graft function. *J Am Soc Nephrol* 15 (1): 228-33, 2004.
196. Knechtle SJ, Pirsch JD, J HF, Becker BN, Friedl A, Colvin RB y cols.: Campath-1H Induction Plus Rapamycin Monotherapy for Renal Transplantation: results of a Pilot Study. *Am J Transplant* 3 (6): 722-730, 2003.
197. Hong JC, Kahan BD: Use of anti-CD25 monoclonal antibody in combination with rapamycin to eliminate cyclosporine treatment during the induction phase of immunosuppression. *Transplantation* 68 (5): 701-704, 1999.
198. Lo A, Egidi MF, Gaber LW, Amiri HS, Vera S, Nezakatgoo N y cols.: Comparison of Sirolimus-Based Calcineurin Inhibitor-Sparing and Calcineurin Inhibitor-Free Regimens in Cadaveric Renal Transplantation. *Transplantation* 77 (8): 1228-1235, 2004.
199. Guba M, Yezhelyev M, Eichhorn ME, Schmid G, Ischenko I, Popyan A y cols.: Rapamycin induces tumor-specific thrombosis via tissue factor in the presence of VEGF. *Blood* 105 (11): 4463-4469, 2005.
200. Wiesner R, Klintmalm GB, McDiarmid S, and the Rapamune Liver Transplant Study Group. SIROLIMUS IMMUNOTHERAPY RESULTS IN REDUCED RATES OF ACUTE REJECTION IN DE NOVO ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS. En: *American Journal of Transplantation*; 2002; Washington; 2002.
201. Jain A, Costa G, Marsh W, Fontes P, Devera M, Mazariegos G y cols.: Thrombotic and nonthrombotic hepatic artery complications in adults and children following primary liver transplantation with long-term follow-up in 1,000 consecutive patients. *Transpl Int* 19 (1): 27-37, 2006.
202. Oh CK, Pelletier SJ, Sawyer RG, Dacus AR, McCullough CS, Pruett TL y cols.: Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 71 (6): 767-772, 2001.
203. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmuller T, Neuhaus P: Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 9 (6): 612-620, 2003.
204. Dunkelberg JC, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Kugelmas M, Steinberg T y cols.: Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications. *Liver Transpl* 9 (5): 463-468, 2003.
205. Langer RM, Kahan BD: Sirolimus does not increase the risk for postoperative thromboembolic events among renal transplant recipients. *Transplantation* 76 (2): 318-323, 2003.
206. Pascual M, Thadhani R, Laposata M, Williams WW, Farrell ML, Johnson SM y cols.: Anticardiolipin antibodies and hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 64 (9): 1361-1364, 1997.
207. Collier JD, Sale J, Friend PJ, Jamieson NV, Calne RY, Alexander GJ: Graft loss and the antiphospholipid syndrome fo-

## F. OPPENHEIMER y cols.

- llowing liver transplantation. *J Hepatol* 29 (6): 999-1003, 1998.
208. Ducloux D, Pellet E, Fournier V, Rebibou JM, Bresson-Vau-trin C, Racadot E y cols.: Prevalence and clinical signifi-cance of antiphospholipid antibodies in renal transplant re-cipients. *Transplantation* 67 (1): 90-93, 1999.
  209. Schuetze SM, Linenberger M: Acquired protein S deficiency with multiple thrombotic complications after orthotopic liver transplant. *Transplantation* 67 (10): 1366-1369, 1999.
  210. Stringer MD, Melissari E, Kakkar VV, Tan KC: Protein C de-ficiency and thrombotic complications after liver transplan-tation in children. *Lancet* 1 (8629): 102-103, 1989.
  211. Gillis S, Lebenthal A, Pogrebjisky G, Levy Y, Eldor A, Eid A: Severe thrombotic complications associated with activated protein C resistance acquired by orthotopic liver transplan-tation. *Haemostasis* 30 (6): 316-320, 2000.
  212. Tanyel FC, Ocal T, Balkanci F, Cekirge S, Senocak ME, Bu-yukpamukcu N y cols.: The factor V Leiden mutation: a pos-sible contributor to the hepatic artery thrombosis encount-ered after liver transplantation in a child. *J Pediatr Surg* 35 (4): 607-609, 2000.
  213. Solano C, Self MJ, Cobcroft RG: Liver transplant acquired activated protein C resistance presenting with deep vein th-rombosis 4 years after transplant. *Blood Coagul Fibrinolysis* 12 (4): 325-326, 2001.
  214. Wuthrich RP: Factor V Leiden mutation: potential thrombo-genic role in renal vein, dialysis graft and transplant vascu-lar thrombosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10 (3): 409-414, 2001.
  215. Hocher B, Slowinski T, Hauser I, Vetter B, Fritsche L, Ba-chert D y cols.: Association of factor V Leiden mutation with delayed graft function, acute rejection episodes and long-term graft dysfunction in kidney transplant recipients. *Thromb Haemost* 87 (2): 194-198, 2002.
  216. Leroy-Matheron C, Duvoux C, Van Nhieu JT, Leroy K, Cher-qui D, Gouault-Heilmann M: Activated protein C resistance acquired through liver transplantation and associated with recurrent venous thrombosis. *J Hepatol* 38 (6): 866-869, 2003.
  217. Willems M, Sterneck M, Langer F, Jung R, Haddad M, Hagel C y cols.: Recurrent deep-vein thrombosis based on ho-mozygous factor V Leiden mutation acquired after liver transplantation. *Liver Transpl* 9 (8): 870-873, 2003.
  218. De Mitrio V, Marino R, Rendina M, Di Bari L, Francavilla A, Schiraldi O: Is activated protein C resistance following orthotopic liver transplantation a risk factor for venous th-rombosis? *Blood Coagul Fibrinolysis* 10 (4): 211-212, 1999.
  219. Irish AB, Green FR, Gray DW, Morris PJ: The factor V Lei-den (R506Q) mutation and risk of thrombosis in renal trans-plant recipients. *Transplantation* 64 (4): 604-607, 1997.
  220. Wuthrich RP, Cicvara-Muzar S, Booy C, Maly FE: Hete-rozygosity for the factor V Leiden (G1691A) mutation pre-disposes renal transplant recipients to thrombotic complica-tions and graft loss. *Transplantation* 72 (3): 549-550, 2001.
  221. Ekberg H, Svensson PJ, Simanaitis M, Dahlback B: Factor V R506Q mutation (activated protein C resistance) is an ad-ditional risk factor for early renal graft loss associated with acute vascular rejection. *Transplantation* 69 (8): 1577-1581, 2000.
  222. Mas VR, Fisher RA, G D, Wilkinson DS, Garrett CT, Ferrei-ra-González A: Hepatic artery thrombosis after liver trans-plantation and genetic factors: prothrombin G20210A poly-morphism. *Transplantation* 76 (1): 247-249, 2003.
  223. Parker J, Pagliuca A, Kitiyakara T, Whitehead M, Heaton N, O'Grady J y cols.: Discrepancy between phenotype and ge-notype on screening for factor V Leiden after transplanta-tion. *Blood* 97 (8): 2525-2526, 2001.
  224. Van Gelder T, Ter Meulen CG, Hene R, Weimar W, Hoits-ma A: Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 75 (6): 788-791, 2003.
  225. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, War-nock GL y cols.: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immu-nosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343 (4): 230-238, 2000.
  226. Mathew TH, Van Buren C, Kahan BD, Butt K, Hariharan S, Zimmerman JJ y cols.: A Comparative Study of Sirolimus Ta-blet Versus Oral Solution for Prophylaxis of Acute Renal Allograft Rejection. *J Clin Pharmacol* 46 (1): 76-87, 2006.
  227. Langer RM, Kahan BD: Incidence, therapy, and consequen-ces of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. *Trans-plantation* 74 (6): 804-808, 2002.
  228. Goel M, Flechner SM, Zhou L, Mastroianni B, Savas K, Der-weesh I y cols.: The Influence of Various Maintenance Im-munosuppressive Drugs on Lymphocele Formation and Tre-atment After Kidney Transplantation. *J Urol* 171 (5): 1788-1792, 2004.
  229. Fahrni JA, Berry GJ, Morris RE, Rosen GD: Rapamycin in-hibits development of obliterative airway disease in a muri-ne heterotopic airway transplant model. *Transplantation* 63 (4): 533-537, 1997.
  230. Adams BF, Berry GJ, Huang X, Shorthouse R, Brazelton T, Morris RE: Immunosuppressive therapies for the prevention and treatment of obliterative airway disease in heterotopic rat trachea allografts. *Transplantation* 69 (11): 2260-2266, 2000.
  231. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishi-tani MB y cols.: Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 77 (10): 1555-1561, 2004.
  232. Kandaswamy R, Melancon JK, Dunn T, Tan M, Casingal V, Humar A y cols.: A prospective randomized trial of steroid-free maintenance regimens in kidney transplant recipients-an interim analysis. *Am J Transplant* 5 (6): 1529-1536, 2005.
  233. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, Mastroianni B, Savas K, Goldfarb D y cols.: The impact of sirolimus, mycophenola-te mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Trans-plantation* 76 (12): 1729-1734, 2003.
  234. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Savik SK, Hertz MI: Air-way anastomotic dehiscence associated with use of siroli-mus immediately after lung transplantation. *Transplantation* 75 (9): 1437-1443, 2003.
  235. Bhorade SM, Ahya V, Kotloff R, Baz M, Valentine V, Arca-soy S y cols.: Six month results of sirolimus versus azathiop-rine in a tacrolimus based immunosuppressive regimen in lung transplantation. En: *The Journal of Heart and Lung Transplantation*; 2005 2005/2; ISHLT 25<sup>th</sup> anniversary mee-ting and scientific sessions, April 5-9, 2005, Philadelphia Mar-riott; 2005. pp. S92-S93.
  236. Stevens RB, Botha J, Grant W, Groggel G, Lane J, Wrensh-ll L: A SINGLE CENTER EXPERIENCE WITH STEROID-SPARING IMMUNOSUPPRESSION IN PANCREAS AND RENAL TRANSPLANTATION: THYMOGLOBULIN<sup>®</sup> INDUC-TION WITH DELAYED USE OF RAPAMUNE<sup>®</sup> AND PRO-GRAF<sup>®</sup>. En: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14-19, 2004, Boston, MA; 2004.
  237. Kahan BD, Dejian L, Schoenberg L, Knight R, Katz S, Van Buren C: OUTCOMES OF 894 RENAL ALLOGRAFT RECI-PIENTS TREATED DE NOVO WITH A SIROLIMUS-CY-CLOSPORINE COMBINATION AND FOLLOWED FOR 1-8

- YEARS. En: *Transplantation*; 2004 July, 27<sup>th</sup>; XX International Congress of the Transplantation Society; 2004.
238. Oppenheimer F, Saval N, Gutiérrez A, Campistol JM, Cofan F, Esforzado N y cols.: Experience with calcineurin-free immunosuppression in kidney transplantation with marginal donors. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
  239. Tellis V, Schechner R, Mallis M, Rosegreen S, Glicklich D, Moore N y cols.: No-Load Sirolimus With Tacrolimus and Steroids Is Safe and Effective in Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 37 (2): 906-908, 2005.
  240. Woodle ES, Vincenti F, Lorber MI, Gritsch HA, Hricik D, Washburn K y cols.: A multicenter pilot study of early4-day) steroid cessation in renal transplant recipients under simulect, tacrolimus and sirolimus. *Am J Transplant* 5 (1): 157-166, 2005.
  241. Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron AJ, Gallon LG, Parker MA, Fryer JP y cols.: A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation: comparison of two maintenance immunosuppression protocols: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation* 73 (2): 169-177, 2002.
  242. Rogers CC, Hanaway M, Alloway RR, Alexander JW, Boardman RE, Trofe J y cols.: Corticosteroid Avoidance Ameliorates Lymphocele Formation and Wound Healing Complications Associated With Sirolimus Therapy. *Transplantation Proceedings* 37 (2): 795-797, 2005.
  243. Flechner SM, Feng J, Mastroianni B, Savas K, Arnovitz J, Moheim H y cols.: The effect of 2-gram versus 1-gram concentration controlled mycophenolate mofetil on renal transplant outcomes using sirolimus-based calcineurin inhibitor drug-free immunosuppression. *Transplantation* 79 (8): 926-934, 2005.
  244. Ponticelli C, Passerini P: Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int* 18 (6): 643-650, 2005.
  245. Romero DF, Buchinsky FJ, Rucinski B, Cvetkovic M, Bryer HP, Liang XG y cols.: Rapamycin: a bone sparing immunosuppressant? *J Bone Miner Res* 10 (5): 760-768, 1995.
  246. Joffe I, Katz I, Sehgal S, Bex F, Kharode Y, Tamasi J y cols.: Lack of change of cancellous bone volume with short-term use of the new immunosuppressant rapamycin in rats. *Calcif Tissue Int* 53 (1): 45-52, 1993.
  247. Goodman GR, Dissanayake IR, Sodam BR, Gorodetsky E, Lu J, Ma YF y cols.: Immunosuppressant use without bone loss-implications for bone loss after transplantation. *J Bone Miner Res* 16 (1): 72-78, 2001.
  248. Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL, Dunstan CR, Spelsberg TC, O'Brien T y cols.: Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF-kappaB ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 280 (1): 334-339, 2001.
  249. Sánchez CP, He YZ: Rapamycin: Effects on the growth plate in young rats. En: *Journal of the American Society of Nephrology*; 2002; 35<sup>th</sup> Annual Meeting, american society of Nephrology, October 30 - November 4, 2002; p. 183A.
  250. Campistol JM, Holt DW, Epstein S, Gioud-Paquet M, Rutault K, Burke JT y cols.: Bone metabolism in renal transplant patients treated with cyclosporine or sirolimus. *Transpl Int* 18 (9): 1028-1035, 2005.
  251. Campistol JM, Font B, Vila A, Lomeá F, Oppenheimer F. R-FLEX SYMPATHETIC DYSTROPHY LIKE-SYNDROME (RSDLS) ASSOCIATED WITH SIROLIMUS THERAPY. En: *Transplantation* p. 289, 2000.
  252. Bhandari S, Eris J: Premature osteonecrosis and sirolimus treatment in renal transplantation. *BMJ* 323 (7314): 665, 2001.
  253. Boardman RE, Trofe J, Alloway RR, Rogers C, Roy-Chaudhury P, Cordi M y cols.: BONE PAIN IN RENAL TRANSPLANTATION: DOES SIROLIMUS PLAY A ROLE? En: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14 - 19, 2004, Boston, MA; 2004.
  254. Swinford RD, Braun MC, Sorof JM, Kahan BD, Portman RJ. Sirolimus does not adversely affect growth in children post kidney transplant. In: *Journal of the American Society of Nephrology*; 2002; 35<sup>th</sup> Annual Meeting, american society of Nephrology, October 30 - November 4, 2002; p. 570A.
  255. Cunningham J: Posttransplantation bone disease. *Transplantation* 79 (6): 629-634, 2005.
  256. Torres A, Lorenzo V, Salido E: Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 13 (2): 551-558, 2002.
  257. Torregrosa JV, Diekmann F, Campistol JM, Saval N, Fuster D, Oppenheimer F: WEEKLY RISEDRONATE IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS WITH OSTEOPENIA-OSTEOPOROSIS. En; 2005; XLII ERA-EDTA Congress, June 4-7, 2005, Istanbul (Turkey); 2005.
  258. Morelon E, Stern M, Kreis H: Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal- transplant recipients. *N Engl J Med* 343 (3): 225-226, 2000.
  259. Morelon E, Stern M, Israel-Biet D, Correas JM, Danel C, Mamzer-Bruneel MF y cols.: Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 72 (5): 787-790, 2001.
  260. Champion L, Morelon E, Stern M, Mamzer-Bruneel MF, Rerolle JP, Peraldi MN y cols.: SIROLIMUS-RELATED INTERSTITIAL PNEUMONITIS: REPORT OF 21 CASES IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. En: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14-19, 2004, Boston, MA; 2004.
  261. Avitzur Y, Jiménez-Rivera C, Fecteau A, Jones N, Ngan BY, Ng VL: Interstitial granulomatous pneumonitis associated with sirolimus in a child after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 37 (1): 91-94, 2003.
  262. Singer SJ, Tiernan R, Sullivan EJ: Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 343 (24): 1815-1816, 2000
  263. Digon BJ, III, Rother KI, Hirshberg B, Harlan DM: Sirolimus-Induced Interstitial Pneumonitis in an Islet Transplant Recipient. *Diabetes Care* 26 (11): 3191, 2003.
  264. Nayak SK, Jeloka TK, Sreepada SV: Sirolimus-induced pneumonitis, sinusitis and macular oedema. *Nephrol Dial Transplant* 19 (11): 2931, 2004.
  265. Manito N, Kaplinsky EJ, Bernat R, Roca J, Castells E, Serrano T y cols.: Fatal interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in a heart transplant recipient. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 23 (6): 780-782, 2004.
  266. Shefet D, Ben-Dor I, Lustig S: Sirolimus-induced interstitial pneumonitis after renal transplantation. *Transplantation* 78 (6): 950, 2004.
  267. McWilliams TJ, Levvey BJ, Russell PA, Milne DG, Snell GI: Interstitial pneumonitis associated with sirolimus: a dilemma for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 22 (2): 210-213, 2003.
  268. Haydar AA, Denton M, West A, Rees J, Goldsmith DJ: Sirolimus-induced pneumonitis: three cases and a review of the literature. *Am J Transplant* 4 (1): 137-139, 2004.
  269. Lennon A, Finan K, FitzGerald MX, McCormick PA: Interstitial pneumonitis associated with sirolimus (rapamycin) therapy after liver transplantation. *Transplantation* 72 (6): 1166-1167, 2001.
  270. Kaplan MJ, Ellis CN, Bata CZ, Kaplan RS, Endres JL, Fox DA: Systemic toxicity following administration of sirolimus (formerly rapamycin) for psoriasis: Association of capillary

## F. OPPENHEIMER y cols.

- leak syndrome with apoptosis of lesional lymphocytes. *Archives of Dermatology* 135 (5): 553-557, 1999.
271. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, Ross DJ, Gritsch HA, Kendrick EA y cols.: Sirolimus-Associated Pulmonary Toxicity. *Transplantation* 77 (8): 1215-1220, 2004.
  272. Hamour IM, Mittal TK, Bell AD, Banner NR: Reversible Sirolimus-Associated Pneumonitis After Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 25 (2): 241-244, 2006.
  273. Mingos MA, Kane GC: Sirolimus-induced interstitial pneumonitis in a renal transplant patient. *Respir Care* 50 (12): 1659-1661, 2005.
  274. Amigues L, Klouche K, Massanet P, Gaillard N, Garrigue V, Beraud JJ y cols.: Sirolimus-associated acute respiratory distress syndrome in a renal transplant recipient. *Transplant Proc* 37 (6): 2830-2831, 2005.
  275. Garrean S, Massad MG, Tshibaka M, Hanhan Z, Caines AE, Benedetti E: Sirolimus-associated interstitial pneumonitis in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 19 (5): 698-703, 2005.
  276. Chhajed PN, Dickenmann M, Bubendorf L, Mayr M, Steiger J, Tamm M: Patterns of Pulmonary Complications Associated with Sirolimus. *Respiration* 73 (3): 367-374, 2006.
  277. Delgado JF, Torres J, Ruiz-Cano MJ, Sánchez V, Escribano P, Matía R y cols.: Sirolimus associated interstitial pneumonitis in heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 25 (2, Supl. 1): 122, 2006.
  278. Mahalati K, Murphy DM, West ML: Bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia in renal transplant recipients. *Transplantation* 69 (7): 1531-1532, 2000.
  279. Lindenfeld JA, Simon SF, Zamora MR, Cool CD, Wolfel EE, Lowes BD y cols.: BOOP is Common in Cardiac Transplant Recipients Switched from a Calcineurin Inhibitor to Sirolimus. *Am J Transplant* 5 (6): 1392-1396, 2005.
  280. Henry MT, Newstead CG: Sirolimus: Another cause of drug-induced interstitial pneumonitis. *Transplantation* 72 (5): 773-774, 2001.
  281. Serkova N, Christians U, Fogel U, Pfeuffer J, Leibfritz D. Assessment of the mechanism of astrocyte swelling induced by the macrolide immunosuppressant sirolimus using multinuclear nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol* 10 (12): 1359-1363, 1997.
  282. Maramattom BV, Wijdicks EF: Sirolimus may not cause neurotoxicity in kidney and liver transplant recipients. *Neurology* 63 (10): 1958-1959, 2004.
  283. Neff GW, Montalbano M, Tzakis AG: Ten years of sirolimus therapy in orthotopic liver transplant recipients. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): S209-S216, 2003.
  284. Sindhi R, Seward J, Mazariegos G, Soltys K, Seward L, Smith A y cols.: Replacing calcineurin inhibitors with mTOR inhibitors in children. *Pediatric Transplantation* 9 (3): 391-397, 2005.
  285. Hodges CB, Maxwell H, Beattie TJ, Murphy AV, Jindal RM: Use of rapamycin in a transplant patient who developed cyclosporin neurotoxicity. *Pediatr Nephrol* 16 (10): 777-778, 2001.
  286. Toth CC, Burak K, Becker W: Recurrence of Migraine With Aura Due to Tacrolimus Therapy in a Liver Transplant Recipient Successfully Treated With Sirolimus Substitution. *Headache* 45 (3): 245-246, 2005.
  287. Onuigbo MA, Wali R, Ramos E, Cangro C, Klassen D, Bartlett ST y cols.: Sirolimus rescue therapy in renal transplant recipients receiving tacrolimus, mycophenolate mofetil and corticosteroids. En: *Journal of the American Society of Nephrology*; 2002; 35<sup>th</sup> Annual Meeting, american society of Nephrology, October 30 - November 4, 2002. p. 773A.
  288. Forgacs B, Merhav HJ, Lappin J, Miele L: Successful Conversion to Rapamycin for Calcineurin Inhibitor-Related Neurotoxicity Following Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 37 (4): 1912-1914, 2005.
  289. Chang GJ, Mahanty HD, Quan D, Freise CE, Ascher NL, Roberts JP y cols.: Experience with the use of sirolimus in liver transplantation —use in patients for whom calcineurin inhibitors are contraindicated. *Liver Transpl* 6 (6): 734-740, 2000.
  290. Sindhi R, Webber S, Venkataramanan R, McGhee W, Phillips S, Smith A y cols.: Sirolimus for rescue and primary immunosuppression in transplanted children receiving tacrolimus. *Transplantation* 72 (5): 851-855, 2001.
  291. Fridell JA, Jain AK, Patel K, Virji M, Rao KN, Fung JJ y cols.: Phenytoin decreases the blood concentrations of sirolimus in a liver transplant recipient: a case report. *Ther Drug Monit* 25 (1): 117-119, 2003.
  292. Gangloff YG, Mueller M, Dann SG, Svoboda P, Sticker M, Spetz JF y cols.: Disruption of the mouse mTOR gene leads to early postimplantation lethality and prohibits embryonic stem cell development. *Mol Cell Biol* 24 (21): 9508-9516, 2004.
  293. Jankowska I, Oldakowska-Jedynak U, Jabiry-Zieniewicz Z, Cyganek A, Pawlowska J, Teisseyre M y cols.: Absence of teratogenicity of sirolimus used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplantation Proceedings* 36 (10): 3232-3233, 2004.
  294. Cowan SW, Lavelanet A, Coscia LA, Moritz MJ, Armenti VT. PREGNANCIES FATHERED BY MALE KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS ON NEWER IMMUNOSUPPRESSIVE MEDICATIONS. En: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14-19, 2004, Boston, MA; 2004.
  295. McKay DB, Josephson MA: Reproduction and Transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *American Journal of Transplantation* 5 (7): 1592-1599, 2005.
  296. Geissler EK, Schlitt HJ: The relation between immunosuppressive agents and malignancy. *Curr Opin Organ Transplant* 9 (4): 394-399, 2004.
  297. Mathew T, Kreis H, Friend P: Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transpl* 18 (4): 446-449, 2004.
  298. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchinson B, Morales JM y cols.: Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk of cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 17 (2): 581-589, 2006.
  299. Kahan BD, Yakupoglu YK, Schoenberg L, Knight RJ, Katz SM, Lai D y cols.: Low Incidence of Malignancy among Sirolimus/Cyclosporine-Treated Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 80 (6): 749-758, 2005.
  300. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD: Maintenance Immunosuppression with Target-of-Rapamycin Inhibitors is Associated with a Reduced Incidence of De Novo Malignancies. *Transplantation* 80 (7): 883-889, 2005.
  301. Zmonarski SC, Boratynska M, Rabczynski J, Kazimierczak K, Klinger M: Regression of Kaposi's Sarcoma in Renal Graft Recipients After Conversion to Sirolimus Treatment. *Transplant Proc* 37 (2): 964-966, 2005.
  302. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggino G y cols.: Sirolimus for Kaposi's Sarcoma in Renal-Transplant Recipients. *N Engl J Med* 352 (13): 1317-1323, 2005.
  303. Campistol JM, Gutiérrez-Dalmau A, Torregrosa JV: Conversion to sirolimus: a successful treatment for post-transplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 77 (5): 760-762, 2004.

304. Dantal J, Jumbou O, Cantarovich D, Hourmant M, Giral M, Blanco G y cols.: Reduction of Skin Cancer Recurrence after Conversion to Sirolimus in Kidney Transplant Patients. En: *J Am Soc Nephrol*; 2004; Renal Week 2004, October 27-November 1, 2004, America's Center, St. Louis, Missouri; 2004.
305. Elsharkawi M, Staib L, Henne-Bruns D, Mayer J: Complete Remission of Post-transplant Lung Metastases from Hepatocellular Carcinoma under Therapy with Sirolimus and Mycophenolate Mofetil. *Transplantation* 79 (7): 855-857, 2005.
306. Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M, Meeberg GA, Blitz M, Ma MM y cols.: Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 10 (10): 1301, 2004.
307. Al-Akash SI, Al Makadma AS, Al Omari MG: Rapid response to rituximab in a pediatric liver transplant recipient with post-transplant lymphoproliferative disease and maintenance with sirolimus monotherapy. *Pediatr Transplant* 9 (2): 249-253, 2005.
308. Komrokji RS, Oliva JL, Zand M, Felgar R, Abboud CN: Mini-BEAM and autologous hematopoietic stem-cell transplant for treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Hematol* 79 (3): 211-215, 2005.
309. Garcia VD, Filho JL, Neumann J, Fogliatto L, Geiger AM, Garcia CD y cols.: Rituximab in association with rapamycin for post-transplant lymphoproliferative disease treatment. *Transpl Int* 16 (3): 202-206, 2003.
310. Jiménez-Rivera C, Avitzur Y, Fecteau AH, Jones N, Grant D, Ng VL: Sirolimus for pediatric liver transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disease and hepatoblastoma\*. *Pediatr Transplant* 8 (3): 243-248, 2004.
311. Kumar MSA, Heifets M, Moritz MJ, Parikh MH, Saeed MI, Fyfe B y cols.: SIROLIMUS (SLR) THERAPY IN KIDNEY RECIPIENTS WITH PAST CANCER PREVENTS RECURRENCE OF CANCER AFTER TRANSPLANTATION: 3 YEAR POST TRANSPLANT EXPERIENCE. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.