



Conversión a sirolimus

J. C. Ruiz¹, A. Alonso², M. Arias¹, J. M. Campistol³, M. González Molina⁴, J. M. González Posada⁵, J. M. Grinyo⁶, J. M. Morales⁷, F. Oppenheimer³, A. Sánchez Fructuoso⁸ y J. Sánchez-Plumed⁹

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

INTRODUCCIÓN

Desde los primeros estudios realizados con Rapamicina o Sirolimus (SRL) en trasplante renal (TR) se observaron dos hechos de gran relevancia 1) la virtual *ausencia de nefrotoxicidad* del SRL¹, y 2) el efecto *potenciador de la nefrotoxicidad inducida por los anticalcineurínicos (ACN)*, que complica la asociación y obliga, cuando menos a usar dosis bajas de ACN si se pretende dicha asociación. Un tercer hecho de relevancia observado en los primeros estudios fue la demostración de una *potencia inmunosupresora similar a la de la ciclosporina*^{2,3}. Estos tres hechos hicieron que este fármaco se presentara como una alternativa muy prometedora a los ACN como fármaco inmunosupresor de primer nivel en el trasplante renal.

La utilización del SRL se planteó desde el inicio en dos escenarios diferentes en el TR, bien desde el primer momento del trasplante (*utilización de novo*) en combinación o en sustitución de fármacos ACN o bien en la fase estable del trasplante, en general en sustitución de los ACN, que es lo que conocemos como *utilización en conversión* y que es el tema que vamos a desarrollar en el presente capítulo.

Esta conversión se puede plantear a su vez en dos circunstancias diferentes: 1) como un procedimiento para intentar corregir o mejorar un problema surgido en el paciente trasplantado o 2) en un paciente en fase estable, sin problemas, para intentar prevenir el daño o la toxicidad condicionada por los ACN a largo plazo, una vez pasada la fase inicial de mayor riesgo inmunológico. Hasta la actualidad la primera opción es la que se ha utilizado casi mayoritariamente aunque la segunda empieza a plantearse cada vez con más fuerza⁴.

Los beneficios del SRL por los cuales se plantea la conversión en determinados pacientes serían dobles: 1) por un lado la *eliminación del anticalcineurínico*, que evitaría o frenaría los efectos tóxicos derivados del mismo, y 2) por otro los *efectos específicos adi-*

cionales del SRL, sobre todo el efecto antiproliferativo y el efecto antineoplásico demostrado del mismo, que en determinados pacientes pueden adquirir una importancia especial como es el caso de los pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

En las fases iniciales, incluso antes de la comercialización (uso compasivo), se empezó a utilizar, fuera de los ensayos clínicos, en conversión en pacientes con un deterioro progresivo de la función del injerto compatible con nefropatía crónica del injerto (NCI), en general en fases muy avanzadas de daño renal y con resultados pobres. El aprendizaje de estos años ha ido en el sentido de correlacionar el beneficio con la precocidad de la conversión, como veremos más adelante.

Las indicaciones de conversión, así como el momento más adecuado para la misma y el procedimiento para su realización no están aún adecuadamente definidos. No disponemos aún de estudios grandes que aborden este tema y únicamente contamos con series de tamaño limitado, en general monocéntricas y con un número no muy grande de pacientes y la mayoría con análisis retrospectivos y sin grupo control⁵⁻¹⁰. El único estudio multicéntrico realizado, prospectivo y aleatorizado, de conversión de pacientes en fase estable (estudio CONVERT, conocido también como estudio 316), que incluye un total de 830 pacientes, aún no ha sido publicado y solo disponemos de algunos resultados preliminares¹¹. A pesar de esto, la experiencia de los últimos años va delimitando algunos de estos aspectos de forma que la mayoría de los centros con más experiencia van homogeneizando sus pautas de actuación y es lo que intentaremos resumir en el presente capítulo. Un reciente editorial de Diekmann y Campistol resume cuestiones importantes sobre la conversión en pacientes con NCI¹².

INDICACIONES DE LA CONVERSIÓN

Nefropatía crónica del trasplante / nefrotoxicidad por anticalcineurínicos

Como decíamos en el apartado anterior la principal indicación para la conversión es la existencia de una NCI. Esta entidad, que supone la causa princi-

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Ruiz
Servicio de Nefrología
Hospital Marqués de Valdecilla
Santander
E-mail: ruizjc@humv.es

pal de pérdida de injertos después del primer año¹³ es consecuencia de una serie de factores de origen inmunológico (rechazo agudo y crónico) y no inmunológico (edad del donante, daño de isquemia/repercusión, hipertensión arterial postrasplante, hiperlipidemia, toxicidad por fármacos), en los que no vamos a entrar en este capítulo¹⁴, pero entre los que la nefrotoxicidad inducida por los anticalcineurínicos juega, sin duda hoy en día, un papel relevante^{15,16}.

La NCI se caracteriza por un lento pero inexorable deterioro de la función renal que lleva a la pérdida del injerto en un periodo de tiempo muy variable. Se caracteriza histológicamente, de acuerdo con la clasificación de Banff-97, la más utilizada en la actualidad, por fibrosis intersticial y atrofia tubular, como principales hallazgos, dos lesiones completamente inespecíficas y que no permiten diferenciar una etiología concreta¹⁷, aunque otras lesiones secundarias pueden orientar a la hora de diferenciar entre NCI de origen inmune (rechazo crónico) y no inmune. Hoy en día se sabe que tanto la función renal en fases tempranas como la existencia de NCI histológica se correlacionan con la supervivencia del injerto de forma evidente^{18,19}, pero curiosamente existe una correlación muy pobre entre estos dos factores^{20,21} y en general se acepta que el deterioro de la función renal es un marcador tardío de daño renal, y que cuando aparece las posibilidades de intervenir se han reducido considerablemente²².

Aunque se conocen una serie de factores relacionados con el desarrollo de NCI como veíamos en el apartado anterior lo cierto es que no se sabe cual es la razón por la que en algunos pacientes aparece este proceso y en otros no. Una vez que aparece, el ritmo de progresión del deterioro de la función renal también es muy variable, e incluso en algunos pacientes con un diagnóstico histológico y deterioro de la función renal esta puede permanecer estable durante años.

La incorporación del SRL al armamentario terapéutico del trasplante renal pronto hizo ver las posibilidades de utilización en los pacientes con NCI con el objetivo de eliminar el efecto tóxico del ACN y secundariamente se valoró también su efecto antiproliferativo con el objetivo de retrasar la fibrosis intersticial y vascular que se asocian con el daño crónico del injerto. El SRL ha demostrado en los ensayos clínicos de novo su eficacia en la *prevención de la NCI* bien cuando se administra sin ACN desde el primer día del trasplante²³ o bien cuando se elimina el ACN de forma precoz como en el ensayo 310^{24,25} y en otros estudios similares más reducidos²⁶. Sin embargo, aun no tenemos resultados concluyentes que demuestren un beneficio evidente en

el *tratamiento de la NCI*, es decir, detención de la progresión del daño histológico ya establecido o incluso regresión de las lesiones. La mayoría de las series publicadas se centran en la evolución de la función renal tras la conversión y de otros parámetros clínicos y analíticos, pero aún no existen resultados histológicos. El estudio CONVERT (ensayo 316) del que hablábamos más arriba sí que incluye un estudio histológico consistente en una biopsia basal, antes de la randomización y una biopsia a los dos años, para comparar la progresión del daño histológico en ambos grupos terapéuticos, el de conversión a SRL y el de mantenimiento del ACN, pero estos resultados aun no están disponibles.

Las series publicadas de conversión en pacientes con NCI y/o nefrotoxicidad por anticalcineurínicos muestran, en general, una mejoría moderada de la función renal tras la conversión en un porcentaje importante de pacientes, pero hay un subgrupo de pacientes en los que no mejora la función renal como se pretendía con la conversión e incluso empeora, por esta razón es importante poder identificar *a priori* qué pacientes se beneficiarán de este procedimiento y cuales no, para hacer una mejor indicación del fármaco, es decir, es preciso identificar aquellos factores clínicos o histológicos que puedan predecir la evolución tras la conversión. En la mayoría de estas series se muestran pacientes convertidos con un deterioro ya marcado de la función renal y en general la creatinina en el momento de la conversión es superior a 2,5 mg/dL (Dominguez: 2,8 mg/dL²⁷; Egidi: 2,8 mg/dL⁷; Morelon: 2,7 mg/dL²⁸; Diekmann: 2,9 mg/dL²⁹; Renders: 2,4 mg/dL³⁰; Wu: 2,9 mg/dL⁹). En varias de estas series se aprecia que el grupo de pacientes en los que mejora la función renal tras la conversión tiene en promedio una *creatinina* más baja que el grupo que no mejora o empeora. Así, en la serie de Weber el grupo de pacientes con mejor función renal muestra un mayor porcentaje de pacientes con buena respuesta⁸. La serie de Citterio encuentra que el subgrupo que responde (mejoría de la función renal) parte de una creatinina más baja que el que no responde³¹ y Diekmann muestra también datos similares (creatinina en el momento de la conversión de 2,75 vs 3,15 mg/dL respectivamente) aunque en este caso sin diferencias significativas²⁹. Los resultados preliminares del estudio 316 muestran también una tendencia a la mejoría de la función renal en el grupo convertido a SRL pero esta mejoría no es homogénea y de hecho el grupo de pacientes randomizado con un filtrado glomerular basal entre 20 y 40 mL/min muestra peor función renal en el grupo convertido con respecto al grupo control que mantenía el ACN. Un análisis inter-

medio de estos resultados hizo que se decidiera una modificación del protocolo para no incluir en el estudio a pacientes con menos de 40 mL/min de aclaramiento, lo que apoya los resultados observados en los otros estudios más pequeños. En el grupo randomizado con un filtrado basal de más de 40 mL/min se observa una mejor función renal en el grupo convertido, con una diferencia que va aumentando a lo largo del tiempo (2,7 mL/min de filtrado al año y 3 mL/min a los dos años).

Un segundo aspecto que cobra cada vez más importancia a la hora de valorar las posibilidades de éxito tras la conversión es la *proteinuria basal*, especialmente desde el trabajo de Diekmann²⁹. En un análisis multivariante valorando parámetros clínicos (edad, sexo, número de episodios de rechazo previos, creatinina y proteinuria) e histológicos (grado de NCI según Banff, presencia de glomerulopatía del trasplante, porcentaje de glomérulos esclerosados y grado de lesiones vasculares) encuentra que la proteinuria en el momento de la conversión es el único factor independiente predictor de buena respuesta, estableciendo un punto de corte en 800 mg/24 horas (valor predictivo positivo de buena respuesta del 90% en pacientes con proteinuria por debajo de ese límite)²⁹. También en el estudio 316 se aprecia una correlación entre la proteinuria basal y la evolución de la función renal, de forma que el mayor beneficio se aprecia en los pacientes que no tienen proteinuria o esta es leve (menos de 110 mg de proteinuria/g de creatinina)¹¹. Este factor, la proteinuria basal probablemente no indica más que la extensión o severidad del daño crónico del injerto.

En tercer lugar hay varios trabajos que muestran una correlación entre el *daño histológico* y la respuesta, existiendo, en general, mejor pronóstico en los pacientes con un daño histológico más leve. Diekmann encuentra en el análisis univariante que el grupo con buena respuesta tiene un menor grado de NCI (1,2 vs 1,9; $p < 0,01$) y un menor engrosamiento intimal en los vasos (1,2 vs 1,7; $p = 0,048$)²⁹. En esta línea Weber observa en su serie que cuando existen lesiones específicas de rechazo crónico (lesiones vasculares típicas) en el contexto de NCI la respuesta es mejor que cuando no hay lesiones específicas y solo se identifica la fibrosis intersticial y la atrofia tubular como indicadores de la NCI, reflejando probablemente una población diferente⁸. Estos datos son especialmente interesantes puesto que la existencia de lesiones sugestivas de rechazo crónico (es decir, de un origen inmunológico de la NCI) sería *a priori* un dato que haría pensar en una peor evolución tras la conversión y en cambio esto no es así.

Un aspecto de importancia que merece la pena comentar en este apartado es la utilización de SRL en conversión en pacientes receptores de otros órganos sólidos que desarrollan un deterioro progresivo de la función renal y que la mayoría de las veces es consecuencia del efecto tóxico del uso de ACN a lo largo de los años^{32,33}. Este es un problema creciente según va aumentando la población de receptores de otros órganos sólidos de larga evolución y constituye una causa importante de entrada en diálisis hoy en día. El SRL se va incluyendo en el armamentario terapéutico especialmente en los pacientes que se trasplantan con insuficiencia renal (utilización de novo) y en los que desarrollan un deterioro progresivo de la función renal atribuible a nefrotoxicidad, con resultados alentadores³⁴⁻³⁶. Este modelo tiene la ventaja de que al no existir daño inmunológico sobre los riñones propios es más fácil valorar el efecto de la conversión sobre la función renal. Como decíamos más arriba en el trasplante renal, la precocidad en la intervención también aquí parece ser un factor predictor de buena respuesta tras la conversión^{34,37}, por lo que se debe de plantear en las fases iniciales del deterioro de la función renal.

En resumen, parece claro hoy en día que el éxito de la intervención con SRL en pacientes con una NCI depende de dos factores: 1) una intervención temprana, antes de que el daño irreversible se extienda demasiado, y 2) un procedimiento que minimice al máximo el riesgo de complicaciones, sobre todo las derivadas de la sobreinmunosupresión, como veremos más adelante (en cuanto a forma de convertir y niveles objetivo). Pero esta intervención temprana no se debería basar en una elevación de las cifras de creatinina exclusivamente puesto que lo más probable es que cuando esto se produzca sea ya demasiado tarde y debería basarse más en la valoración más estrecha de los cambios en el filtrado glomerular y en la indicación precoz de una biopsia del injerto, que permita identificar lesiones más precoces y con más posibilidades de ser controladas. Diekmann y Campistol recomiendan convertir a pacientes con menos de 2,5 mg/dL de creatinina¹², lo cual parece un límite razonable a la luz de la experiencia actual, esto quiere decir que no se debería convertir por encima de esta cifra, pero en la mayoría de los pacientes no se debería esperar a llegar a llegar a estos límites sino que una actitud proactiva en la búsqueda de aquellos pacientes que muestran ya una progresión inicial debería permitirnos una intervención mucho más temprana.

Siguiendo esta línea de intervención precoz podría plantearse la biopsia de protocolo en un momento concreto tras el trasplante, como una opción

razonable al menos en centros seleccionados, para tratar de identificar aquellos pacientes que ya están desarrollando un cierto daño crónico y que podrían beneficiarse especialmente del uso de SRL aunque en ese momento la función renal sea "normal". El momento de la realización de esta biopsia probablemente debería de ser entre los 3 y los 12 meses del trasplante²¹.

Neoplasias

El desarrollo de neoplasias malignas en la fase estable del trasplante se convierte con los años en un problema de magnitud considerable que condiciona la supervivencia del paciente y también del injerto por los cambios en la inmunosupresión que obliga a realizar³⁸. Este problema se conoce desde el principio del trasplante pero su importancia ha ido creciendo en base a dos factores fundamentales, la mayor potencia inmunosupresora de los nuevos fármacos y la mayor edad de los pacientes que hace que su susceptibilidad al desarrollo de neoplasias sea mayor (como ocurre en la población general)³⁹⁻⁴¹. Los fármacos ACN tienen un claro efecto potenciador del desarrollo de neoplasias y este efecto parece estar relacionado con la estimulación de la síntesis de citocinas proneoplásicas como TGFβ y VEGF (Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular) así como inhibición de la apoptosis. Por el contrario, el SRL bloquea la síntesis de estos dos mediadores y probablemente esto se relaciona con su efecto contrario con respecto al crecimiento tumoral y su diseminación metastásica⁴².

Esto concuerda con los resultados de los ensayos clínicos en los que la utilización de SRL en lugar de ACN se asocia con una menor incidencia de neoplasias, pero también incluso cuando se administra asociado con ACN (compensando en parte el efecto negativo de estos)^{43,44}. En este sentido, Mathew publica en 2004 un análisis conjunto de 5 ensayos clínicos randomizados con diferentes combinaciones de SRL y ACN demostrando una menor incidencia de neoplasias malignas a los dos años del trasplante en los pacientes que recibieron SRL sin ACN (0% vs 5%) y también una menor incidencia de neoplasias cutáneas en los que recibieron SRL en combinación con ACN en comparación con los que recibieron ACN junto con placebo. La situación intermedia entre estas dos estrategias opuestas que sería la administración conjunta de SRL y ACN durante las fases iniciales con retirada precoz del ACN (ensayo 310) también se asoció con una menor incidencia de neoplasias que cuando se mantuvo la CsA^{45,46}. Una reciente publicación analiza la inci-

dencia de neoplasias malignas en el registro de la Red de Obtención de Órganos y Trasplante de Estados Unidos (*Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN*) y compara en una serie de más de 33.000 trasplantes desde 1996 este dato entre los pacientes que recibieron SRL o Everolimus, Ciclosporina o Tacrolimus o combinaciones de los dos grupos (mTOR y ACN). Los resultados muestran que la administración de un mTOR (solo o en combinación con un ACN) se asocia a un riesgo relativo de desarrollo de una neoplasia maligna de novo menor de 0,5 (0,39 para cualquier tipo de neoplasia y 0,44 para neoplasias de órganos sólidos), si consideramos que el riesgo cuando se administran ACN es de 1⁴⁷.

Sin embargo, aunque hoy en día se acepta que el uso de SRL reduce la incidencia de neoplasias malignas de novo tras el trasplante, no se conoce con igual detalle cual es el efecto de la adición de SRL o la conversión en pacientes que ya han desarrollado una neoplasia después del trasplante. En este sentido existen trabajos que demuestran un evidente efecto beneficioso de la conversión a SRL sobre la evolución de determinadas neoplasias malignas, siendo el sarcoma de Kaposi el caso más claro en este sentido⁴⁸⁻⁵¹. En 2003, Campistol publica la experiencia en dos pacientes con sarcoma de Kaposi (sin afectación visceral) que fueron convertidos a SRL con remisión completa de las lesiones tumorales en los meses siguientes y mantenimiento de una función renal estable en todo momento⁴⁸. Posteriormente Stallone publica una serie de 15 pacientes en los que muestra una respuesta muy similar tras la conversión. Adicionalmente este autor demuestra una expresión muy elevada en el tejido tumoral de VEGF, la proteína Flk-1/KDR y la cinasa fosforilada Akt y p70^{S6} dos enzimas de la vía metabólica en la que interviene el SRL lo que podría explicar el efecto beneficioso del SRL en la evolución de este tumor⁴⁹.

En el caso de la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (PTLD) también existen casos publicados de buena respuesta tras la conversión a SRL, como medida única⁵² o asociada al tratamiento con Rituximab^{53,54}, aunque en este tipo de tumor la experiencia es menor.

En tercer lugar estarían los tumores cutáneos en los que parece haber una relación clara entre la conversión a SRL y una respuesta beneficiosa del tumor. Aunque no existen aún trabajos publicados a este respecto hay varios estudios en marcha con resultados iniciales prometedores. Estos tumores, que habitualmente se curan con escisión simple, se caracterizan por ser recidivantes con gran frecuencia y en este caso la conversión a SRL podría evitar la aparición de nuevos tumores en un paciente con una primera neoplasia cutánea diagnosticada. Esta prác-

tica (prevención secundaria) puede ser razonable y es utilizada en un número considerable de centros en la actualidad, aunque la confirmación con resultados de estudios randomizados contribuirá a su consolidación⁵⁵.

La estrategia clásica para el control de una neoplasia desarrollada tras el trasplante consiste en una reducción significativa de la inmunosupresión (asociando o no un tratamiento específico sobre la neoplasia según el tipo). Esta estrategia debería incluir al menos la eliminación de los antimetabolitos y la minimización de los ACN, lo que conlleva un riesgo evidente de aumento de la respuesta inmunológica y de daño/pérdida del injerto⁴¹. La conversión a SRL permite, por un lado evitar este incremento del riesgo inmunológico si nos atenemos a los resultados de los estudios de conversión y, al menos en teoría (y en la práctica para algunos tipos de tumores como hemos visto más arriba), actuar negativamente sobre el crecimiento de la neoplasia, tanto sobre el tumor primario como sobre el desarrollo de metástasis.

Otro aspecto a considerar con respecto a las neoplasias malignas sería el de los pacientes que desarrollaron una neoplasia antes del trasplante y que fue adecuadamente tratada. Actualmente se acepta que se puede intentar un trasplante cuando tras un periodo de dos a cinco años del diagnóstico no hay datos que sugieran recidiva del tumor, salvo en algunos tumores de baja agresividad como los tumores cutáneos eliminados completamente y los tumores *in situ* (vejiga o cérvix)⁵⁶. En estos pacientes podría ser especialmente adecuado un régimen inmunosupresor basado en SRL *de novo* con el objetivo de reducir el riesgo teórico de recidiva si persistieran células tumorales en el paciente. Por otro lado, el uso de SRL podría, también teóricamente, puesto que no existen estudios a este respecto, reducir el margen de tiempo de seguridad aceptado hoy en día.

Hipertensión arterial severa

Los estudios de retirada de ACN en pacientes que reciben SRL muestran casi sistemáticamente un descenso de las cifras tensionales, tanto diastólicas como sistólicas y una disminución en los requerimientos de fármacos antihipertensivos. De hecho, la primera publicación de los resultados del ensayo 310 (retirada precoz de ciclosporina a los 3 meses del trasplante) ya mostraron este efecto de forma clara a las pocas semanas de la retirada de la CsA en el grupo de estudio⁵⁷ y en otros estudios se observaron resultados similares⁵⁸. En este sentido, un re-

ciente análisis conjunto de varios ensayos clínicos publicados con más de 1.000 pacientes en los que se retira el ACN muestra una reducción significativa de las cifras de tensión arterial junto con una mejoría en la función renal⁵⁹. Aunque no existen estudios específicamente diseñados para este objetivo en los pacientes con un mal control tensional o que requieran un número elevado de fármacos antihipertensivos la conversión a SRL puede ser una estrategia adecuada para tratar de solucionar o mejorar este problema.

Diabetes postrasplante

La diabetes postrasplante (DMPT) es una complicación reconocida de los anticalcineurínicos y de los esteroides utilizados en el trasplante renal, siendo algo más frecuente en los pacientes que reciben TCR. En los pacientes que desarrollan una intolerancia a la glucosa o diabetes franca tras el trasplante, en los que la relación con los fármacos inmunosupresores parece clara la conversión a SRL con retirada del anticalcineurínico (especialmente TCR) parece una opción razonable, asociada a la retirada previa o posterior de esteroides. Existen series de pacientes convertidos con buenos resultados. Egidi convierte a 19 pacientes con intolerancia a la glucosa después del trasplante y consigue su resolución en 11 pacientes (58%)⁷. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se observa un aumento de la resistencia a la insulina y una disminución de la respuesta de las células beta tras la conversión a SRL que va en contra de los resultados clínicos descritos más arriba y que obligan a una cierta precaución en este tema⁶⁰. Otro trabajo, sin embargo, en el que se compara SRL con MMF en pacientes receptores de un trasplante combinado de riñón y páncreas tratados con TCR muestra resultados similares en ambos grupos en cuanto a la respuesta a una sobrecarga intravenosa de glucosa, pero manteniendo niveles de insulina algo más bajos el grupo de SRL, lo que indicaría una mayor sensibilidad a la insulina en este grupo de pacientes y por tanto un efecto beneficioso del uso de SRL⁶¹. Se necesitan más estudios para clarificar este tema.

Síndrome hemolítico-urémico

La aparición de microangiopatía trombótica es una complicación bien reconocida del uso de anticalcineurínicos^{62,63} y cuando aparece es preciso, en general, una modificación en el tratamiento inmunosupresor con el objetivo de reducir drásticamente las

dosis de ACN o si es posible eliminar completamente. En este sentido existen varios trabajos que muestran una respuesta positiva del cuadro hematólogo y renal tras la conversión a SRL. La serie de Franco recoge la experiencia en España con diez pacientes con trasplante renal que desarrollaron SHU y fueron convertidos a SRL y muestra una mejoría rápida de la función renal en 8 de los diez pacientes, con una supervivencia del injerto del 80% al año⁶⁴. La serie de Egidi recoge 7 pacientes con trasplante renal y 5 con trasplante de riñón y páncreas que desarrollaron SHU y en todos ellos se observó mejoría de la función renal tras conversión a SRL⁷. Otros trabajos muestran experiencias similares incluyendo algún caso en trasplante reno-pancreático⁶⁵⁻⁶⁷. Existen trabajos publicados sobre todo a finales de los años 90 con buenos resultados con conversión de CsA a TCR en unos casos y de ACN a micofenolato mofetil en otros, pero estas dos estrategias no parecen muy adecuadas hoy en día, la primera porque el TCR muestra un riesgo similar de desarrollar SHU que la CsA⁶⁸ y en el segundo caso porque la conversión a MMF aunque factible no parece ser tan segura desde el punto de vista inmunológico como la conversión a SRL que parece hoy en día el procedimiento de primera elección en el manejo de estos pacientes⁶⁹⁻⁷³. La conversión a MMF podría reservarse para aquellos pacientes en los que no fuera adecuado el uso de SRL.

Otro aspecto a considerar es el de los pacientes con SHU/MAT como enfermedad causante de la insuficiencia renal terminal y el de los pacientes con un primer trasplante perdido por un SHU (en la mayoría de los casos secundario a ACN). En ambos casos se recomienda hoy en día el utilizar una pauta inmunosupresora libre de ACN para evitar el efecto potenciador que estos fármacos puedan tener sobre el daño endotelial y la precipitación de un nuevo episodio de SHU en un paciente susceptible. Recientemente Oyen publica su experiencia con 15 pacientes trasplantados sin ACN utilizando SRL con buenos resultados y sin recidiva en ninguno de los pacientes que no recibieron ACN⁷⁴. Esta parece una opción razonable hoy en día que se debe de considerar en estos pacientes.

Recientemente ha sido publicado algún caso aislado de desarrollo de SHU en pacientes que recibían SRL^{75,76}, especialmente en pacientes receptores de injertos de donantes marginales. Se ha relacionado este efecto con una inhibición por parte del fármaco de la reparación del daño endotelial previo al trasplante (producido en el donante)⁷⁶, posiblemente por un bloqueo en la producción del VEGF⁷⁷. Por otro lado, existen varios trabajos que parecen demostrar que la asociación de SRL y ACN se acom-

paña de un aumento en la incidencia de SHU (con respecto a la incidencia en pacientes que reciben ACN), probablemente porque el primero potencia el efecto tóxico sobre el endotelio del ACN⁷⁸⁻⁸¹. A pesar de esto, la actitud hoy en día más acertada en los pacientes que desarrollan un SHU en presencia de ACN parece ser la conversión a SRL asociado a las medidas habituales de manejo del mismo como es la administración de plasma fresco congelado y/o plasmaféresis.

PROCEDIMIENTO DE LA CONVERSIÓN

Conversión lenta

Consiste en la lenta reducción del anticalcineurínico tras la introducción de la rapamicina para su suspensión definitiva en un periodo de 1 a 3 meses. Habitualmente no se utiliza dosis de carga de SRL y se suele iniciar a dosis de 2-4 mg/d. En cada visita (separadas entre 1 y 3 semanas) se reduce aproximadamente un 25% de la dosis del ACN de forma que se retira completamente hacia la 4ª visita tras el inicio del SRL. En las fases iniciales postcomercialización la conversión a SRL se realizaba de esta manera en la mayoría de los centros, con la filosofía de que la lenta reducción del ACN minimizaría el riesgo de rechazo agudo. La experiencia ha mostrado que el exceso de inmunosupresión mantenido durante este periodo es el responsable de un índice de complicaciones excesivamente alto (sobre todo infecciones), por lo que no se recomienda hoy en día. Es preciso tener en cuenta que la interacción farmacocinética conocida entre la CsA y el SRL hace que al ir reduciendo las dosis de la primera los niveles de SRL tengan tendencia a reducirse por lo que es preciso anticiparse e ir aumentando la dosis de este (esto no ocurre en el caso del TCR). Esto, junto con las visitas repetidas que son necesarias durante el proceso hace que sea un procedimiento complicado y en abandono hoy en día una vez demostrada la seguridad de procedimientos más rápidos.

Conversión rápida

En este procedimiento se solapan los dos fármacos durante un periodo más reducido, entre una y dos semanas, en general con una reducción del ACN del 50% desde el día de introducción del SRL. El objetivo de este esquema sería mantener el ACN hasta que nos aseguremos de que los niveles del SRL sean suficientes. Habitualmente entre 5 y 7 días después de iniciar el SRL se hace un primer nivel y si

está dentro o cerca del rango deseado se procede a suspender el ACN, en caso de que el nivel sea bajo aún se aumenta la dosis del SRL y se mantiene el ACN hasta tener un segundo nivel una semana más tarde. Es un esquema igual de seguro desde el punto de vista inmunológico que la conversión lenta, pero más sencillo y con menos efectos adversos, puesto que se minimiza el riesgo de sobreinmunosupresión.

Conversión abrupta

En este procedimiento no se espera a tener niveles adecuados de SRL sino que se asume que se va a alcanzar un nivel suficiente en pocos días administrando una o dos dosis de carga, de forma que se suspende el ACN el mismo día en que se inicia el SRL, es decir, no se asocian en ningún momento. Este procedimiento también ha demostrado suficiente seguridad desde el punto de vista inmunológico y se evitan los efectos adversos derivados del solapamiento de los dos inmunosupresores aunque probablemente requiere dosis iniciales más altas para asegurar niveles adecuados desde el principio y quizá esto, junto con la dosis de carga se pueda relacionar con algunos efectos adversos. Este procedimiento es el que se utilizó en el ensayo 316, en el que se convirtió a más de 500 pacientes.

La mayoría de los centros se inclinan hoy en día por conversiones abruptas o rápidas. Así Bumblea y cols., en una serie de 43 pacientes convertidos describe una fase inicial de conversión semi-lenta (los 21 primeros pacientes) para después pasar a una conversión abrupta (los restantes 22 pacientes)⁵.

Otras medidas

Algunos centros han utilizado inducción con anticuerpos monoclonales anti-receptor de la interleucina-2 (anti-IL2r) en el momento de la conversión para reducir el riesgo (teórico) de rechazo agudo al mínimo, con buenos resultados. Este es el caso del trabajo de Egidi en el que usa daclizumab en 6 receptores de trasplante de páncreas-riñón y en 2 de páncreas (solo o combinado con riñón)⁷. La serie de Sundberg muestra 21 pacientes convertidos de forma abrupta con administración concomitante de daclizumab también con buenos resultados (ningún episodio de rechazo agudo)⁸². Sin embargo, como veremos más adelante la utilidad de esta práctica parece dudosa hoy en día dado el bajo riesgo de RA descrito en la mayoría de las series de conversión.

¿QUÉ RANGO DE NIVELES TERAPÉUTICOS DEBEMOS DE BUSCAR?

En este aspecto es importante tener en cuenta dos aspectos fundamentales: 1) el momento de la conversión, y 2) la inmunosupresión asociada. En aquellos pacientes convertidos después del primer año del trasplante y que reciban también MMF un rango de niveles entre 4 y 8 ng/mL (ELISA) parece razonable y entre 6 y 10 ng/ml en los que no reciben MMF. Cuando la conversión se realiza durante el primer año del trasplante se deberían de buscar niveles entre 10-15 ng/mL si el paciente no toma MMF y entre 8 y 12 ng/mL si recibe MMF. Niveles por encima de 15 ng/mL raramente deberían estar indicados hoy en día, salvo en pacientes muy seleccionados, por el aumento significativo en los eventos adversos.

MANEJO DE LA INMUNOSUPRESIÓN ASOCIADA

En los pacientes que estén recibiendo MMF a dosis de 2 g/día (habitualmente con CsA) se debería de reducir la dosis como máximo a 1 ó 1,5 g/día. La CsA interfiere con el MMF y reduce sus niveles, cosa que no ocurre con el SRL, por lo que tras la suspensión de esta es de esperar que dosis más bajas permitan mantener niveles similares⁸³. Además es preciso tener en cuenta el perfil de toxicidad común de SRL y MMF sobre todo sobre el sistema hematopoyético por lo que es especialmente recomendable evitar niveles altos de ambos. Dosis moderadas de SRL y MMF constituyen una combinación adecuada y bien tolerada en muchos pacientes, que combina un potente efecto inmunosupresor con el efecto antiproliferativo de ambos fármacos y que puede permitir, en la experiencia de los autores, la suspensión de esteroides con seguridad en un número considerable de pacientes (aunque no hay aún ensayos adecuados que exploren este aspecto).

En los pacientes que estén sin esteroides en el momento de valorar la conversión no parece necesario su reintroducción. Sin embargo en los pacientes que estén en una pauta de retirada de esteroides cuando se plantea la conversión si que parece razonable detener el descenso de esteroides y mantener un mínimo de 5 mg al día de prednisona al menos durante los primeros tres meses tras la conversión. Posteriormente, si la función renal permanece estable parece razonable continuar el descenso como estaba previsto.

Un caso especial podrían ser los pacientes que estén en *monoterapia* con CsA (sin esteroides) y que tras la conversión pasarían a estar en monoterapia

Tabla I. Resumen de recomendaciones

Definición	Introducción de SRL en un paciente en fase estable (después de los 3 meses del trasplante) con retirada completa del ACN en las semanas siguientes.
Indicaciones	
Nefropatía crónica del injerto	No convertir en pacientes con IR importante ya (Cr mayor de 2,5 mg/dL) y/o proteinuria moderada. Conviene identificar lo antes posible a aquellos pacientes que inician un deterioro progresivo de la función renal y plantear precozmente una biopsia del injerto de cara a hacer conversiones tempranas antes de que se extiendan las lesiones irreversibles.
Neoplasias malignas	El manejo habitual solamente con descenso de la Inmunosupresión habitual aumenta el riesgo de rechazo agudo. La conversión permite en primer lugar evitar este problema. En S. de Kaposi parece claro su beneficio en la regresión tumoral. También en tumores linfoides y tumores cutáneos parece especialmente indicada la conversión.
Hipertensión arterial severa	Considerar esta opción terapéutica en pacientes con HTA severa que requieran varios fármacos hipotensores.
Diabetes postrasplante	Aunque se ha descrito recientemente un posible efecto perjudicial del SRL sobre el metabolismo hidrocárbónico parece una opción razonable la conversión a SRL en pacientes que desarrollen una DM postrasplante en clara relación con el uso de ACN (antes o después de la retirada de esteroides).
Síndrome hemolítico-urémico	Opción razonable en pacientes con SHU secundario a ACN, aunque hay que tener en cuenta que en algunas circunstancias puede aparecer SHU en presencia de SRL.
Procedimiento de conversión	Es muy recomendable hacer conversiones rápidas de forma que el ACN se elimine en una o dos semanas como máximo. Salvo en casos excepcionales no se debería de mantener más.
Conversión abrupta	Dosis de carga de SRL de unos 10-12 mg el primer día. Suspensión brusca del ACN el primer día. Desde el segundo día SRL a dosis de 3-4 mg/día.
Conversión rápida	Sin dosis de carga. Dosis inicial de SRL de 3-4 mg/día. ACN al 50% de la dosis basal. Si el primer nivel a los 7 días esta en rango (o por encima) se suspende el ACN directamente. Si esta bajo se aumenta la dosis de SRL y el ACN se puede suspender o mantener una semana más hasta el segundo nivel.
Niveles objetivo	
En conversiones durante el primer año	Pacientes sin MMF: niveles de 10-15 ng/mL. Pacientes con MMF: niveles de 8-12 ng/mL. En este periodo parece razonable introducir el MMF para poder mantener niveles más bajos de SRL y evitar riesgo de toxicidad.
En conversiones después del año del trasplante	Pacientes sin MMF: niveles de 6-10 ng/mL. Pacientes con MMF: niveles de 4-8 ng/mL.
Seguimiento tras la conversión	Primer nivel a los 7 ± 2 días del inicio del SRL. Segundo nivel a los 14 ± 2 días. Tercer nivel al mes de la conversión. Posteriormente niveles cada 2-3 meses.
Vigilar especialmente en cada visita	Hemoglobina y hematocrito, leucocitos y plaquetas. Colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos. Proteinuria, conviene hacer proteinuria de 24 horas o bien cociente proteinuria/creatininuria.
Inmunosupresión asociada	
MMF	No pasar de 1-1,5 g/día. Ajustar si hay toxicidad.
Azatioprina	No pasar de 50-75 mg/día
Esteroides	Dosis habituales. Se puede plantear la retirada, especialmente en pacientes que reciban MMF.

con SRL. No existe mucha experiencia al respecto; si el paciente muestra una función renal estable (por ejemplo en conversión por neoplasia) o un deterioro progresivo de la función renal y se descarta rechazo agudo por biopsia la conversión parece suficientemente segura de acuerdo a las experiencias puntuales de los autores (datos no publicados), man-

teniendo unos niveles en la parte alta del rango descrito más arriba, aunque también se puede asociar un segundo inmunosupresor, de forma que permita mantener niveles más bajos de SRL. Diekmann revisa la experiencia de un centro sobre la evolución de 19 pacientes mantenidos en monoterapia con SRL con buenos resultados⁸⁴.

¿HAY PACIENTES QUE NO SE DEBAN CONVERTIR?

Este es un aspecto que cobra cada vez mayor importancia. A pesar de que la mayoría de las series publicadas reportan un beneficio en cuanto a mejoría de la función renal tras la conversión en un porcentaje importante de pacientes^{6,8,10}, este beneficio no es universal e incluso en determinados pacientes la eliminación del ACN podría incluso producir cambios hemodinámicos que tengan un efecto perjudicial sobre la proteinuria y sobre la función del injerto, especialmente en aquellos pacientes con una función muy deteriorada en el momento de la conversión. Por ello hoy en día se acepta que en pacientes con una creatinina por encima de 3 mg/dL se deberían de considerar otras opciones terapéuticas y en cualquier caso no se debería de suspender completamente el ACN. Algo parecido ocurre con la proteinuria basal, que debería de contraindicar la conversión cuando este por encima de 1 ó 1,5 g/día. Estas cifras, sin embargo son orientativas y en cualquier caso cada paciente se debería de valorar de forma independiente en función de sus características.

Los pacientes con hiperlipemia severa no controlada o con anemia o trombopenia importantes y en general aquellos pacientes con alteraciones que hagan pensar en mala tolerancia al SRL se deberían de valorar con precaución antes de realizar la conversión.

RIESGOS DE LA CONVERSIÓN

Por inmunosupresión insuficiente

La mayoría de las series demuestran que la conversión es un procedimiento muy seguro desde el punto de vista inmunológico y el riesgo de rechazo agudo es mínimo, incluso cuando se hacen conversiones abruptas. Diekmann en su serie de 59 pacientes convertidos únicamente encuentra 1 caso de rechazo agudo leve, coincidiendo con niveles de SRL excesivamente bajos a los 7 meses de la conversión y que respondió bien a pulsos de esteroides²⁹. En la serie de Bumbea ninguno de los 43 pacientes convertidos presenta rechazo agudo⁵. Los datos preliminares del ensayo 316 muestran una tasa de rechazo agudo al año del 2,4% y 2% en los grupos de conversión a sirolimus y de continuación del inhibidor de la calcineurina, respectivamente. Con estos datos, no parece muy necesaria la asociación de anti-IL2r durante el proceso de la conversión al menos en trasplante renal, salvo en pacientes que tengan un riesgo inmunológico elevado. En cual-

quier caso es importante asegurar niveles adecuados de SRL durante las fases iniciales, lo que requiere dosis adecuadas y controles periódicos.

Por inmunosupresión excesiva

Este aspecto es sin duda mas importante que el previo. La experiencia demuestra que con frecuencia aparecen complicaciones de este tipo, sobre todo cuando se han hecho conversiones lentas en las que durante semanas o incluso meses se asocian SRL y el ACN y por ello es especialmente importante hacer conversiones lo mas rápidas posibles e intentar mantener niveles de SRL en el rango recomendado, ajustando las dosis lo antes posible. La complicación más frecuente en este grupo son sin duda las úlceras orales. Este tema se desarrolla en más profundidad en otro capítulo de esta monografía.

Otros

En este grupo entraría sobre todo la proteinuria que aparece como uno de los riesgos de la conversión más en boga en los últimos tiempos⁸⁵⁻⁸⁷. Este tema también será tratado más en profundidad en otro artículo de la monografía.

La tabla I resume las recomendaciones de uso del SRL en conversión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andrés A y cols.: Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant* May; 2 (5): 436-442, 2002.
2. 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* Apr 15; 67 (7): 1036-1042, 1999.
3. 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* Apr 15; 69 (7): 1252-1260, 2000.
4. Sennesael JJ, Bosmans JL, Bogers JP, Verbeelen D, Verpooten GA: Conversion from cyclosporine to sirolimus in stable renal transplant recipients. *Transplantation* Dec 15; 80 (11): 1578-1585, 2005.
5. Bumbea V, Kamar N, Ribes D, Espósito L, Modesto A, Guillard J y cols.: Long-term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Nephrol Dial Transplant* Nov; 20 (11): 2517-2523, 2005.
6. Diekmann F, Waiser J, Fritsche L, Dragun D, Neumayer HH, Budde K: Conversion to rapamycin in renal allograft reci-

- patients with biopsy-proven calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *Transplant Proc* Nov; 33 (7-8): 3234-3235, 2001.
7. Egidi MF, Cowan PA, Naseer A, Gaber AO: Conversion to sirolimus in solid organ transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* May; 35 (3 Supl.): 131S-137S, 2003.
 8. Weber T, Abendroth D, Schelzig H: Rapamycin rescue therapy in patients after kidney transplantation: first clinical experience. *Transpl Int* Feb; 18 (2): 151-156, 2005.
 9. Wu MS, Chang CT, Hung CC. Rapamycin in patients with chronic renal allograft dysfunction. *Clin Transplant* Apr; 19 (2): 236-242, 2005.
 10. Wyzgal J, Paczek L, Senatorski G, Zygier J, Rowinski W, Szmidt J y cols.: Sirolimus rescue treatment in calcineurin-inhibitor nephrotoxicity after kidney transplantation. *Transplant Proc* Dec; 34 (8): 3185-3187, 2002.
 11. Schena PJ, Walli RK, Pascoe MD, Alberu J, Rial MC: A randomized, open-label, comparative evaluation of conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus versus continued use of calcineurin inhibitors in renal allograft recipients. American Transplant Congress, Seattle, Washington. 2005. Ref Type: Abstract
 12. Diekmann F, Campistol JM: Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Dec 16.
 13. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A: Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* Nov; 62 (5): 1848-1854, 2002.
 14. Paul LC. Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int* Sep; 56 (3): 783-793, 1999.
 15. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR: The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* Dec 11; 349 (24): 2326-2333, 2003.
 16. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD: Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* Aug 27; 78 (4): 557-565, 2004.
 17. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T y cols.: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* Feb; 55 (2): 713-723, 1999.
 18. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* Jul; 62 (1): 311-318, 2002.
 19. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR, Cheung E, Allen RD, O'Connell PJ y cols.: Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation* Feb 27; 71 (4): 515-523, 2001.
 20. Serón D, Moreso F, Ramón JM, Hueso M, Condom E, Fulladosa X y cols.: Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy. *Transplantation* May 15; 69 (9): 1849-1855, 2000.
 21. Moreso F, López M, Vallejos A, Giordani C, Riera L, Fulladosa X y cols.: Serial protocol biopsies to quantify the progression of chronic transplant nephropathy in stable renal allografts. *Am J Transplant* May; 1 (1): 82-88, 2001.
 22. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ: Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* Oct; 16 (10): 3015-3026, 2005.
 23. 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* Nov; 4 (11): 1776-1785, 2004.
 24. Ruiz JC, Campistol JM, Grinyo JM, Mota A, Prats D, Gutiérrez JA y cols.: Early cyclosporine withdrawal in kidney-transplant recipients receiving sirolimus prevents progression of chronic pathologic allograft lesions. *Transplantation* Nov 15; 78 (9): 1312-1318, 2004.
 25. Mota A, Arias M, Taskinen EI, Paavonen T, Brault Y, Legendre C y cols.: Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* Jun; 4 (6): 953-961, 2004.
 26. Stallone G, Di PS, Schena A, Infante B, Grandaliano G, Battaglia M y cols.: Early withdrawal of cyclosporine A improves 1-year kidney graft structure and function in sirolimus-treated patients. *Transplantation* Apr 15; 75 (7): 998-1003, 2003.
 27. Domínguez J, Mahalati K, Kiberd B, McAlister VC, MacDonald AS: Conversion to rapamycin immunosuppression in renal transplant recipients: report of an initial experience. *Transplantation* Oct 27; 70 (8): 1244-1247, 2000.
 28. Morelon E, Kreis H: Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: Necker Hospital 8-year experience. *Transplant Proc* May; 35 (3 Supl.): 52S-57S, 2003.
 29. 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* Nov; 4 (11): 1869-1875, 2004.
 30. Renders L, Steinbach R, Valerius T, Schocklmann HO, Kundendorf 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.
 31. Citterlo F, Scata MC, Violi P, Romagnoli J, Pozzetto U, Nanni G y cols.: Rapid conversion to sirolimus for chronic progressive deterioration of the renal function in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 35 (4): 1292-1294, 2003.
 32. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW y cols.: Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* Sep 4; 349 (10): 931-940, 2003.
 33. Magee C, Pascual M: The growing problem of chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* Sep 4; 349 (10): 994-996, 2003.
 34. Fernández-Valls M, González-Vílchez F, Vázquez de Prada JA, Ruano J, Ruisanchez C, Martín-Durán R: Sirolimus as an alternative to anticalcineurin therapy in heart transplantation: experience of a single center. *Transplant Proc* Nov; 37 (9): 4021-4023, 2005.
 35. Hunt J, Lerman M, Magee MJ, Dewey TM, Herbert M, Mack MJ: Improvement of renal dysfunction by conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* Nov; 24 (11): 1863-1867, 2005.
 36. Sánchez EQ, Martín AP, Ikegami T, Uemura T, Narasimhan G, Goldstein RM y cols.: Sirolimus conversion after liver transplantation: improvement in measured glomerular filtration rate after 2 years. *Transplant Proc* Dec; 37 (10): 4416-4423, 2005.
 37. Zakliczynski M, Nozynski J, Zakliczynska H, Rozentryt P, Zembala M: Deterioration of renal function after replacement of cyclosporine with sirolimus in five patients with severe renal impairment late after heart transplantation. *Transplant Proc* Sep; 35 (6): 2331-2332, 2003.
 38. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP: Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* Aug 12; 346 (8972): 403-406, 1995.
 39. Penn I: Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf* Aug; 23 (2): 101-113, 2000.
 40. Penn I: Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* Apr; 7 (2): 147-156, 2000.
 41. Buell JF, Gross TG, Woodle ES: Malignancy after transplantation. *Transplantation* Oct 15; 80 (2 Supl.): S254-S264, 2005.

42. Guba M, Von BP, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M y cols.: Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* Feb; 8 (2): 128-135, 2002.
43. 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* May; 35 (3 Supl.): 37S-51S, 2003.
44. 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* Sep 27; 80 (6): 749-758, 2005.
45. Mathew T, Kreis H, Friend P: Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* Aug; 18 (4): 446-449, 2004.
46. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM y cols.: Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* Feb; 17 (2): 581-589, 2006.
47. 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* Oct 15; 80 (7): 883-889, 2005.
48. Campistol JM, Gutiérrez-Dalmau A, Torregrosa JV: Conversion to sirolimus: a successful treatment for post-transplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* Mar 15; 77 (5): 760-762, 2004.
49. Stallone G, Schena A, Infante B, Di PS, Loverre A, Maggio G y cols.: Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* Mar 31; 352 (13): 1317-1323, 2005.
50. Zmonarski SC, Boratynska M, Rabczynski J, Kazmierczak K, Klinger M: Regression of Kaposi's sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment. *Transplant Proc* Mar; 37 (2): 964-966, 2005.
51. Gutiérrez-Dalmau A, Sánchez-Fructuoso A, Sanz-Guajardo A, Mazuecos A, Franco A, Rial MC y cols.: Efficacy of Conversion to Sirolimus in Post-transplantation Kaposi's Sarcoma. *Transplant Proc* Nov; 37 (9): 3836-3838, 2005.
52. Zaltzman JS, Prasad R, Chun K, Jothy S: Resolution of renal allograft-associated post-transplant lymphoproliferative disorder with the introduction of sirolimus. *Nephrol Dial Transplant* Aug; 20 (8): 1748-1751, 2005.
53. García VD, Bonamigo Filho JL, Neumann J, Fogliatto L, Geiger AM, García CD y cols.: Rituximab in association with rapamycin for post-transplant lymphoproliferative disease treatment. *Transpl Int* Mar; 16 (3): 202-206, 2003.
54. 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* Apr; 9 (2): 249-253, 2005.
55. Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N: Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg* Apr; 30 (4 Pt 2): 628-633, 2004.
56. Siddqi N, Hariharan S, Danovitch G: Evaluation and preparation of renal transplant candidates. En: Danovitch GM, editor. *Handbook of kidney transplantation*. 4th ed. Los Angeles: Lippincott Williams and Wilkins. pp. 169-192, 2005.
57. 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* Sep 15; 72 (5): 777-786, 2001.
58. Morales JM, Andrés A, Rengel M, Rodicio JL: Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16 Supl. 1: 121-4, 2001.
59. 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* Jul; 5 (7): 1748-1756, 2005.
60. Teutonico A, Schena PF, Di PS: Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol* Oct; 16 (10): 3128-3135, 2005.
61. 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 post-transplant period. *Transplant Proc* Oct; 37 (8): 3544-3545, 2005.
62. Abraham KA, Little MA, Dorman AM, Walshe JJ: Hemolytic-uremic syndrome in association with both cyclosporine and tacrolimus. *Transpl Int* 13 (6): 443-447, 2000.
63. Köhli HS, Sud K, Jha V, Gupta KL, Minz M, Joshi K y cols.: Cyclosporin-induced haemolytic-uraemic syndrome presenting as primary graft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* Nov; 13 (11): 2940-2942, 1998.
64. 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 receiving calcineurin inhibitors: role of sirolimus. *Transplant Proc* Aug; 35 (5): 1764-1766, 2003.
65. Gutiérrez de la FC, 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.
66. 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* Jul; 58 (1): 77-78, 2002.
67. Heering P, Deppe CE, Farokhzad F, Helmchen U, Grabensee B: Hemolytic uremic syndrome after renal transplantation: immunosuppressive therapy with rapamycin. *Nephron* May; 91 (1): 177, 2002.
68. Abraham KA, Little MA, Dorman AM, Walshe JJ: Hemolytic-uremic syndrome in association with both cyclosporine and tacrolimus. *Transpl Int* 13 (6): 443-447, 2000.
69. Grupp C, Schmidt F, Braun F, Lorf T, Ringe B, Müller GA: Haemolytic uraemic syndrome (HUS) during treatment with cyclosporin A after renal transplantation —is tacrolimus the answer? *Nephrol Dial Transplant* Jul; 13 (7): 1629-1631, 1998.
70. McGregor DO, Robson RA, Lynn KL: Haemolytic-uraemic syndrome in a renal transplant recipient treated by conversion to mycophenolate mofetil. *Nephron* Nov; 80 (3): 365-366, 1998.
71. Agarwal DK, Gulati S, Mehta A, Kumar A, Sharma RK, Mehta B y cols.: Mycophenolate mofetil as an effective alternative to cyclosporin in post-transplant haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* Dec; 15 (12): 2064-2065, 2000.
72. Said T, al-Mousawi M, Samhan M, Lao M: Cyclosporin conversion to CellCept in a cadaveric renal allograft recipient with hemolytic uremic syndrome. *Transplant Proc* Dec; 31 (8): 3295-3297, 1999.
73. Franz M, Regele H, Schmaldienst S, Stummvoll HK, Horl WH, Pohanka E: Posttransplant hemolytic uremic syndrome in adult retransplanted kidney graft recipients: advantage of FK506 therapy? *Transplantation* Nov 15; 66 (9): 1258-1262, 1998.
74. 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.

- pathy/hemolytic uremic syndrome. *Am J Transplant* Feb; 6 (2): 412-418, 2006.
75. Barone GW, Gurley BJ, Bul-Ezz SR, Gokden N: Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* Jul; 42 (1): 202-206, 2003.
 76. Pelle G, Xu Y, Khoury N, Mougenot B, Rondeau E: Thrombotic microangiopathy in marginal kidneys after sirolimus use. *Am J Kidney Dis* Dec; 46 (6): 1124-1128, 2005.
 77. 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* Oct; 5 (10): 2441-2447, 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* Jun; 4 (6): 946-952, 2004.
 79. 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* Mar; 3 (3): 324-327, 2003.
 80. Cutler C, Henry NL, Magee C, Li S, Kim HT, Alyea E y cols.: Sirolimus and thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* Jul; 11 (7): 551-557, 2005.
 81. 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* Jan 15; 77 (1): 129-131, 2004.
 82. 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.: 61-6, 2004.
 83. Shipkova M, Armstrong VW, Kuypers D, Perner F, Fabrizi V, Holzer H y cols.: Effect of cyclosporine withdrawal on mycophenolic acid pharmacokinetics in kidney transplant recipients with deteriorating renal function: preliminary report. *Ther Drug Monit* Dec; 23 (6): 717-721, 2001.
 84. Diekmann F, Gutiérrez-Dalmau A, Torregrosa JV, Oppenheimer F, Campistol JM: Sirolimus monotherapy: feasible immunosuppression for long-term follow-up of kidney transplantation—a pilot experience. *Transplantation* Nov 15; 80 (9): 1344-1348, 2005.
 85. Ruiz JC, Diekmann F, Campistol JM, Sánchez-Fructuoso A, Rivera C, Oliver J y cols.: Evolution of Proteinuria After Conversion From Calcineurin Inhibitors (CNI) to Sirolimus (SRL) in Renal Transplant Patients: a Multicenter Study. *Transplant Proc* Nov; 37 (9): 3833-3835, 2005.
 86. Izzedine H, Brocheriou I, Frances C: Post-transplantation proteinuria and sirolimus. *N Engl J Med* Nov 10; 353 (19): 2088-2089, 2005.
 87. Letavernier E, Pe'raldi MN, Pariente A, Morelon E, Legendre C: Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation* Nov 15; 80 (9): 1198-1203, 2005.