



## Uso de sirolimus en el paciente «De Novo»

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

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

### INTRODUCCIÓN

El desarrollo clínico de sirolimus comenzó en 1992 con los primeros estudios farmacocinéticos de fase I de adición en pacientes trasplantados renales estables mantenidos con ciclosporina y esteroides<sup>1</sup>. Por tanto, sirolimus nació en un momento en que dos paradigmas en la inmunosupresión postrasplante parecían incuestionables: los inhibidores de la calcineurina insustituibles como terapia de base y el porcentaje de rechazo agudo como variable principal de eficacia. Durante la última década y en la medida que los resultados a corto plazo han ido mejorando de forma no paralela a los resultados a largo plazo<sup>2</sup>, se está asistiendo a un lento desplazamiento hacia un paradigma de la inmunosupresión que ponga más atención a los efectos sobre la función renal precoz como variable subrogada de supervivencia a largo plazo del injerto<sup>3</sup>. Puede que en el futuro se asista a un siguiente cambio que sitúe la histología precoz como marcador subrogado de fracaso tardío, lo que presumiblemente posibilitaría una reducción del tamaño muestral y del tiempo de seguimiento en el diseño de los futuros ensayos clínicos<sup>4</sup>. Para entender el desarrollo de sirolimus y los diferentes regímenes «de novo» testados, es importante ser consciente de este cambio de paradigma.

En la tabla I se detallan las principales características de los ensayos aleatorizados con sirolimus en el trasplante renal «de novo».

### SIROLIMUS EN COMBINACIÓN CON DOSIS ESTÁNDAR DE CICLOSPORINA: EL CAMINO HASTA EL REGISTRO AMERICANO

Uno de los primeros ensayos consistió en un fase I de adición de un tratamiento corto de 14 días con sirolimus a receptores renales estables en tratamien-

to con ciclosporina y esteroides que mostró que la toxicidad a corto plazo se limitaba a una ligera leucotrombopenia junto con moderada hipercolesterolemia, pero respetando el filtrado glomerular renal<sup>5</sup>. Estudios previos en ratas habían mostrado igualmente que sirolimus preservaba el filtrado glomerular renal y el flujo plasmático renal, si bien se observaba cierto grado de tubulopatía y de potenciación de la nefrotoxicidad asociada a la ciclosporina<sup>6,7</sup>.

Los ensayos fase I/II (estudios 123 y 203) testaron el uso de distintas dosis de sirolimus «de novo» con dosis estándar o reducidas de ciclosporina y esteroides. La variable principal de eficacia era el rechazo agudo y ambos estudios mostraron que la adición de sirolimus reducía la incidencia de este. En el seguimiento al año, sirolimus aparentemente no exacerbaba significativamente el efecto nefrotóxico de ciclosporina<sup>8,9</sup>.

En 1996 comenzaron los estudios fase II 207 y 210 que testaban sirolimus como terapia de base frente a ciclosporina acompañados de esteroides y un antimetabolito. Estos estudios mostraron una diferencia progresiva en la función renal a favor de sirolimus<sup>10</sup>. Sin embargo, en ambos estudios la incidencia de rechazo agudo era la variable principal de eficacia y esta alcanzó al 41% de los pacientes tratados con sirolimus y azatioprina y al 27% de los tratados con sirolimus y micofenolato, cifras que ya por entonces parecían discretamente elevadas<sup>11,12</sup>.

Así, los ensayos 301 y 302, fases III de registro con 1.269 pacientes se realizaron con la combinación de sirolimus junto con ciclosporina y esteroides. En ambos estudios la eficacia se midió mediante una variable compuesta que incluía la incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia más la pérdida de paciente o injerto, y esta fue estadísticamente mejor en los brazos con sirolimus que en el brazo comparador con placebo o azatioprina<sup>13,14</sup>. Así, en septiembre de 1999, la FDA aprobó la combinación continuada de ciclosporina, sirolimus y corticoides para la profilaxis del rechazo agudo en trasplante renal. Sin embargo, estos estudios mostraban un filtrado glomerular peor en los grupos con sirolimus que en los grupos control. Posteriores estudios en ratas demostraron que el mantenimiento de esta combinación potenciaba la nefrotoxicidad de la ciclo-

**Correspondencia:** Dr. Josep María Grinyó  
Servicio de Nefrología  
Hospital de Bellvitge  
Barcelona  
E-mail: jgrinyo@csub.scs.es

**Tabla I.** Estudios aleatorizados con sirolimus en el trasplante renal «de novo»

Nº de estudio	Primer autor, publicación y año	N Rand.	Brazo experimental con sirolimus	Brazo control	Meses seguimiento	Hallazgos del grupo experimental
<b>Combinaciones con ciclosporina sin inducción</b>						
203	Kahan <i>Transplantation</i> 1999 <sup>9</sup>	149	CsA (dosis plenas o reducidas) + SRL (1 ó 3 mg/m <sup>2</sup> /día) + Est	CsA (dosis plenas o reducidas)+ Placebo+Est	12	Con SRL menos rechazos agudos, sin aparente potenciación nefrotoxicidad por CsA
301	Kahan <i>Lancet</i> 2000 <sup>13</sup>	719	CsA + SRL (2 mg <i>versus</i> 5 mg) + Est	CsA+Aza+Est	12	Con SRL presentaban menos rechazos agudos, pero peor función renal
302	MacDonald <i>Transplantation</i> 2001 <sup>14</sup>	576	CsA+SRL (2 mg <i>versus</i> 5 mg) + Est	CsA+Placebo+Est	12	Con SRL presentaban menos rechazos agudos, pero peor función renal
301 y 302	Mathew, <i>Clin Transplant</i> 2004 <sup>152</sup>	1295	CsA + SRL (2 mg <i>versus</i> 5 mg) + Est	CsA+(Aza o Placebo)+Est	24	SRL presenta menos cánceres cutáneos que el grupo control
309	Mathew, <i>J Clin Pharmacol</i> 2006 <sup>164</sup>	477	SRL tableta + CsA + Est	SRL solución+ CsA+Est	12	Absorción más lenta de la formulación en tableta (Tmax 2,1 h <i>versus</i> 3,4 h, p = 0,05) sin otras diferencias farmacocinéticas. No diferencias en eficacia y seguridad. Acné más frecuentemente reportado con la solución oral (28% <i>versus</i> 18%, p = 0,02)
154	Vincenti <i>Transplantation</i> 2002 <sup>165</sup>	308	SRL + mCsA + Est	SRL+CsA+Est	6	No diferencias en rechazo agudo ni en función renal
4351	Muehlbacher <i>Am J Transpl</i> 2003 <sup>19</sup>	420	SRL + mCsA + Est	SRL+CsA+Est	12	Similar tasa rechazo agudo y mejor función renal al minimizar CsA
154 y 4351	Cohen <i>Am J Transplant</i> 2004 <sup>166</sup>	631	SRL + mCsA + Est	SRL+CsA+Est	12	Similar tasa rechazo agudo y mejor función renal al minimizar CsA
146	Ferreira <i>Clin transplant</i> 2005 <sup>20</sup>	70	SRL + mCsA + Est	mSRL+mCsA +Est	12	En pacientes negros, en presencia de baja exposición a CsA, hay una tendencia a menos rechazos con niveles de SRL > 15 ng/ml, pero a expensas de peor función renal
542	Ciancio <i>Transplantation</i> 2004 <sup>40,49</sup>	150	(SRL + TAC) o (SRL + CsA) + DAC + Est	TAC+MMF+ DAC+Est	12	Más rechazos (14%), más hiperlipidemia, y peor función renal en el grupo de CsA + SRL que en los otros
<b>Combinaciones con tacrolimus sin inducción</b>						
193	Paczeq <i>Am J Transplant</i> 2003 <sup>59</sup>	128	SRL +mTAC + Est	mSRL+TAC+Est	6	Tendencia a más rechazos al minimizar TAC (17% <i>versus</i> 7%) con necesidad de enmienda para aumentar dosis. Mejor función renal al minimizar tacrolimus
777	Russ <i>Transplant Proc</i> 2003 <sup>38</sup>	61	SRL + mTAC + Est	mSRL+TAC+Est	6	No diferencias en rechazo agudo ni función renal
539	Daloz <i>Transplantation</i> 2002 <sup>60</sup>	171	SRL + mTAC + Est	mSRL+TAC+Est	6	No diferencias en rechazo agudo. Mejor función renal al minimizar tacrolimus
193, 777 y 539	Whelchel <i>Am J Transplant</i> 2003 <sup>61</sup>	361	SRL + mTAC + Est	mSRL+TAC+Est	6	Tendencia a más rechazos al minimizar TAC (17% <i>versus</i> 10%). Mejor función renal al minimizar tacrolimus
	Van Hooff <i>Transplantation</i> 2003 <sup>37</sup>	104	SRL (0,5 mg ó 1 mg ó 2 mg) + TAC + Est	TAC+Est	6	Menos rechazos y más hipercolesterolemia con SRL.
	Gonwa <i>Transplantation</i> 2003 <sup>36</sup>	361	SRL + TAC + Est	MMF+TAC+Est	6	Similar tasa de rechazos agudos, peor función renal, y menos tasa de necrosis tubular aguda



**Tabla I.** Estudios aleatorizados con sirolimus en el trasplante renal «de novo» (cont.)

Nº de estudio	Primer autor, publicación y año	N Rand.	Brazo experimental con sirolimus	Brazo control	Meses seguimiento	Hallazgos del grupo experimental
542	Ciancio <i>Transplantation</i> 2004 <sup>40,49</sup>	150	(SRL + TAC) o (SRL + CsA) + DAC + Est	TAC + MMF + DAC + Est	12	Más rechazos (14%), más hiperlipidemia, y peor función renal en el grupo de CsA+ SRL que en los otros
TERRA	Wlodarczyk <i>Transplant Proc</i> 2005 <sup>62</sup> Vitko <i>Am J Transplant</i> 2006 <sup>44</sup>	977	(SRL 0,5 mg + TAC) o (SRL 2 mg + TAC) + Est	TAC+MMF+Est	6	El grupo de más exposición a SRL presentó menos rechazo agudo, pero peor función renal e hiperlipidemia
<b>Combinaciones con inhibidores de la calcineurina e inducción</b>						
622	Lo <i>Clin Transplant</i> 2004 <sup>86</sup>	39	SRL+ Thy + mTAC + Est	mSRL+Thy+TAC + Est	6 <sup>c</sup>	40% nefrotoxicidad histológica por tacrolimus en grupo control
	Burke <i>Am J Transplant</i> 2005 <sup>90</sup>	101	SRL + Thy + DAC + TAC + Est	MMF+Thy+DAC + TAC + Est	24 <sup>d</sup>	Menos rechazos agudos
<b>Combinaciones de retirada de los inhibidores de la calcineurina</b>						
479 <sup>a</sup>	Baboolal <i>Transplantation</i> 2003 <sup>22</sup>	133	SRL + CsA (retirada al 3 <sup>er</sup> mes) + Est	SRL+mCsA+Est	6	Similar tasa rechazo agudo y mejor función renal al eliminar CsA
	Jardine <i>Am J Transplant</i> 2004 <sup>23</sup>	279			12	Similar tasa rechazo agudo y mejor función renal al eliminar CsA
310 <sup>a</sup>	Johnson <i>Transplantation</i> 2001 <sup>21</sup>	430	SRL+ CsA (retirada al 3 <sup>er</sup> mes) + Est	SRL+CsA+Est	12	Tras la retirada de la CsA, pequeño aumento de rechazos agudos en el grupo de SRL sin diferencias significativas. Mejor función renal en el grupo que suspende CsA
	Oberbauer <i>Transplantation</i> 2003 <sup>26</sup>				24	Mejor función renal en el grupo que suspende CsA
	Oberbauer <i>Transplantation</i> 2003 <sup>167</sup>				24	Mejores parámetros de calidad de vida en el cuestionario KTQ de fatiga y de apariencia, y en el SF-36 de vitalidad, cuando se elimina la ciclosporina
	Kreis <i>JASN</i> 2004 <sup>27</sup>				36	Mejor función renal en el grupo que suspende CsA Mejor supervivencia del injerto en el grupo que elimina la ciclosporina
	Mathew <i>Clin Transplant</i> <sup>152</sup>				24	Menos tasa de neoplasias cuando se elimina la CsA
	Mota <i>Am J Transplant</i> 2004 <sup>29</sup>				24	Las biopsias demuestran menos desarrollo de nefropatía crónica del injerto al eliminar la CsA
	Oberbauer <i>Transplant Int</i> 2005 <sup>28</sup>				48	Mejor supervivencia de injerto, mejor función renal y mejor tensión arterial
	Russ <i>Transplantation</i> 2005 <sup>17</sup>				48	La eliminación de CsA logra una mejor función renal independientemente del valor basal en el momento de la eliminación, pero los beneficios son más marcados con FGR basales < de 45 ml/min
	Campistol <i>J Am Soc Nephrol</i> 2006 <sup>33</sup>				60	Menor tasa de tumores cutáneos y no cutáneos al eliminar la CsA
	Legendre <i>Transplant Int</i> 2005 <sup>31</sup>				60	La retirada de la CsA mejoró estadísticamente la función renal respecto de la continuación de esta en los siguientes subgrupos de factores de riesgo para función renal deteriorada: donante cadáver, donante mayor de 50 años, más de 3 diferencias en el HLA, tiempo de isquemia > 24 horas, rechazo agudo, FGR basal < 45 ml/min, o proteinuria. Las diferencias no fueron significativas en los segundos trasplantes, y en el retraso de la función del injerto



**Tabla I.** Estudios aleatorizados con sirolimus en el trasplante renal «de novo» (cont.)

Nº de estudio	Primer autor, publicación y año	N Rand.	Brazo experimental con sirolimus	Brazo control	Meses seguimiento	Hallazgos del grupo experimental
212	Gonwa <i>Transplantation</i> 2002 <sup>24</sup>	197	SRL + m CsA y retirada + Est	SRL + CsA +Est	12	La eliminación de ciclosporina consigue mejor función renal
520	Grinyo, <i>Am J Transplant</i> 2004 <sup>39</sup>	87	Alto SRL + Bajo TAC (retirada 3.º mes) + Est	Bajo SRL + Alto TAC + Est	12	Tendencia a mejor función renal y tensión arterial diastólica al eliminar tacrolimus
	Morales <i>Am J Transplant</i> 2005				24	Tendencia a mejor función renal y tensión arterial diastólica al eliminar tacrolimus, con similar proteinuria
<b>Combinaciones sin inhibidores de la calcineurina</b>						
207	Groth, <i>Transplantation</i> 1999 <sup>12</sup>	83	SRL + Aza + Est	CsA+Aza+Est	12	Altas tasas de rechazo agudo (aprox 40%) en ambos brazos. La creatinina sérica era mejor en el grupo de SRL.
210	Kreis, <i>Transplantation</i> 2000 <sup>11</sup>	78	SRL + MMF + Est	CsA+MMF+Est	12	Altas tasas de rechazo agudo en ambos brazos (27% con SRL y 18% con CsA). La creatinina sérica era mejor en el grupo de SRL.
207 y 210	Campistol <i>Transpl Int</i> 2005 <sup>68</sup>	115	SRL+ (Aza o MMF) + Est	CsA + (Aza o MMF) + Est	12	La excreción urinaria de telopéptidos y la concentración sérica de osteocalcina fueron menores.
	Morales, <i>Am J Transplant</i> 2002 <sup>10</sup> Mathew, <i>Clin Transplant</i> 2004 <sup>152</sup>	161	SRL + (Aza o MMF) + Est	CsA + (Aza o MMF) + Est	24	Mejor función renal en el brazo de SRL que en el de CsA Ningún tumor con SRL frente a un 5% con CsA
171	Flechner, <i>Transplantation</i> 2002 <sup>70</sup>	61	BAS + SRL + MMF + Est	BAS+ CsA + MMF + Est	12	Excelente 6% de rechazos agudos en el grupo de sirolimus
	Flechner, <i>Am J Transplant</i> 2004 <sup>71</sup>				24	Mejor función renal en el grupo SRL Mejor función renal, proteinuria e histología en el grupo de SRL
	Dean <i>Transplantation</i> 2004 <sup>84</sup> Larson <i>Am J Transplant</i> 2006 <sup>85</sup>	123	SRL + Thy + MMF + Est	TAC + Thy + MMF + Est	12 <sup>b</sup>	Necesidad de excluir a pacientes con IMC > 32 kg/m <sup>2</sup> y disminuir niveles SRL a 15 ng/ml por alta tasa complicaciones quirúrgicas (55%) con sirolimus. Mejor función renal al mes, pero igual a 12 meses. Menos vasculopatía crónica.
	Glantz <i>Am J Transplant</i> 2005 <sup>89</sup>	141	SRL + Thy + MMF + Est	TAC + Thy + MMF + Est	6	Mayor filtrado glomerular, anomalías en la cicatrización, hiperlipidemia y anemia. No diferencias en el RFI ni en proteinuria
969	Thervet <i>Am J Transplant</i> 2004 <sup>157</sup>	72	SRL + Ac + MMF + Est	CsA+Ac+MMF+Est	6	Más discontinuaciones por efectos adversos. Mayor duración del RFI
	Hamdy <i>Am J Transplant</i> 2005 <sup>73</sup>	132	SRL + BAS + MMF + Est	SRL+BAS+TAC+Est	24	Mejor función renal, menos tasa de discontinuaciones, y diarrea, pero más colesterol, más proliferación vascular intimal y más herpes zoster. Similar proteinuria.
<b>Combinaciones con exposición disminuida a esteroides</b>						
184	Kandaswamy <i>Am J Transplant</i> 2005 <sup>95</sup> .	239	(SRL + mTAC) o (mSRL + TAC) + Thy	CsA+MMF+Thy +Est (retirada 5º día)	24 <sup>e</sup>	Globalmente, 83% libres de esteroides. Más complicaciones herida quirúrgica.
	Reinsmoen <i>Am J Transplant</i> 2005 <sup>102</sup>	42	+ Est (retirada 5º día)		3	No diferencias en rechazo agudo entre los brazos de tratamientos. Sí influencia de la presencia de anticuerpos anti HLA donante específicos
SW01	Benfield <i>Am J Transplant</i> 2005 <sup>106</sup>	132 <sup>f</sup>	SRL + BAS + ICN + Est (retirada 6º mes)	SRL+BAS+ICN + Est	24	No diferencias en rechazo agudo. Suspensión del estudio por aumento incidencia SLPT en pacientes VEB negativos



**Tabla I.** Estudios aleatorizados con sirolimus en el trasplante renal «de novo» (cont.)

Nº de estudio	Primer autor, publicación y año	N Rand.	Brazo experimental con sirolimus	Brazo control	Meses seguimiento	Hallazgos del grupo experimental
	Kumar <i>Transplantation</i> 2005 <sup>56</sup>	150	SRL + BAS + TAC sin Est	MMF + BAS + TAC sin Est	24	Menor incidencia de rechazo agudo subclínico y tendencia a menor NCI moderada / severa. Similares tasas de RFI, «de novo» diabetes (4% en ambos grupos) y complicaciones quirúrgicas
<b>Combinaciones sin inhibidores de la calcineurina con exposición disminuida a esteroides</b>						
101132	Lebranchu <i>Am J Transplant</i> 2005 <sup>88</sup>	150	SRL + ATG + MMF + Est (retirada 6º mes)	CsA + ATG + MMF + Est (retirada 6º mes)	12	Tendencia a mejor FG, más proteinuria y linfocitos. Globalmente 88% eliminaban esteroides
	Joannides <i>Am J Transplant</i> 2005 <sup>111</sup>	29	SRL + ATG + MMF + Est (retirada 6º mes)	CsA + ATG + MMF + Est (retirada 6º mes)	7	No diferencias en FGR. Menor tensión arterial sistólica y mayor vasodilatación dependiente de endotelio de la arteria radial (inducida mediante hiperemia post-isquémica)
	Gelens <i>Am J Transplant</i> 2005 <sup>112</sup>	54	(SRL + DAC + MMF) o (SRL+ TAC) (sólo 2 días esteroides)	TAC + MMF (sólo 2 días esteroides)	6	El grupo sin ICN tuvo 65% de rechazo agudo. El estudio se suspendió

Abreviaturas: Ac: Anticuerpos policlonales; ATG: globulina antitimocítica; Aza (azatioprina); BAS: basiliximab; CsA (ciclosporina); DAC: daclizumab; Est (Esteroides); ICN: inhibidor de la calcineurina; mCsA (minimización de ciclosporina); mSRL (sirolimus a dosis reducidas); mTAC (minimización de tacrolimus); MMF (micofenolato mofetil); RFI: retraso función del injerto; SRL (sirolimus); Thy: timoglobulina, VEB: Virus Epstein-Barr.

a: Aleatorización al 3º mes.

b: La media de seguimiento es de 21 meses (extremos 6-31). Se proporcionan datos actuariales a 12 meses.

c: Media de seguimiento de 7,9 y 6,9 meses (todos al menos 6 meses). Se proporcionan datos actuariales a 6 meses.

d: No datos completos de seguimiento.

e: Seguimiento medio de 16 meses. Se proporcionan datos. Se proporcionan datos actuariales a 24 meses.

f: Aleatorización al 6º mes.

porina probablemente debido a un aumento de la concentración renal de ciclosporina<sup>15</sup> o mediante la expresión aumentada de TGF- $\beta$ <sup>16</sup>. Esta potenciación de toxicidades probablemente no se limita sólo a la nefrotoxicidad. Así esta sinergia también se ha observado en la hipercolesterolemia, en la disminución de la celularidad de la médula ósea<sup>15</sup>, en el potencial anemizante<sup>17</sup>, y en la toxicidad sobre células endoteliales que eventualmente predispondría al desarrollo del síndrome hemolítico urémico<sup>18</sup>.

### SIROLIMUS CON RETIRADA O DOSIS DISMINUIDAS DE CICLOSPORINA: EL CAMINO AL REGISTRO EUROPEO

La exacerbación de la nefrotoxicidad por ciclosporina llevó al diseño de varios ensayos que testaban dosis disminuidas de ciclosporina<sup>19,20</sup> o la retirada de esta<sup>21-25</sup>.

Muehlbacher y cols. testaron la combinación de sirolimus más esteroides con dosis estándar frente a dosis reducidas de ciclosporina (135 versus 85 ng/ml de ciclosporina a 1 año,  $p < 0,001$ ), logrando se-

mejantes tasas de rechazo agudo con mejor función renal<sup>19</sup>. Baboolal y cols. compararon la eliminación frente a la minimización de ciclosporina (50 a 100 ng/ml). Sus resultados a 6 meses sugerían que estas pequeñas dosis de ciclosporina no aportaban nada en cuanto a seguridad anti-rechazo, pero empeoraban la función renal. Los resultados a 12 meses de este ensayo mostraron mejor función renal en el grupo de eliminación a expensas de un aumento de rechazo agudo<sup>23</sup>.

El ensayo de mayor seguimiento de retirada de ciclosporina (estudio 310), reclutó 525 pacientes inicialmente tratados con ciclosporina, sirolimus y esteroides y aleatorizados a los 3 meses a permanecer en la triple terapia o a suspender ciclosporina y seguir mantenimiento con sirolimus y esteroides. La variable principal de eficacia era la equivalencia en la supervivencia del injerto entre ambos grupos que se demostró al primer año<sup>21</sup>. Con estos datos, la EMEA procedió en diciembre de 2000 a autorizar el uso de sirolimus en trasplante renal combinado con ciclosporina inicialmente y seguido de la retirada de esta y pidió una prolongación del estudio a 5 años. En seguida desde el momento de la ale-

atorización, empezó a evidenciarse unas diferencias significativas de la función renal que se mantuvieron en el tiempo hasta los 5 años<sup>21,26-28</sup>, acompañadas de mejores parámetros histológicos en el brazo de suspensión de ciclosporina<sup>29,30</sup>. La mejora de la función renal se observaba independientemente de la función renal basal<sup>17</sup> y en presencia de factores adversos para la supervivencia a largo plazo del injerto como el donante cadáver, donante mayor de 50 años, alta disparidad inmunológica, tiempo de isquemia mayor de 24 horas, rechazo agudo previo o proteinuria postrasplante<sup>31</sup>. A los 4 años de seguimiento, la supervivencia del injerto era estadísticamente superior en el brazo de suspensión de ciclosporina, por lo cual el ensayo se enmendó para cerrar ese brazo y en abril de 2003 la FDA incluyó la retirada de ciclosporina en el registro americano del fármaco<sup>28</sup>. La combinación continuada de ciclosporina y sirolimus parece proporcionar también una peor supervivencia del injerto que la combinación de ciclosporina con micofenolato mofetil según el registro americano que no poseía datos en relación a la dosificación de cada uno de los fármacos<sup>32</sup>. Además, la retirada de ciclosporina conllevó un menor riesgo de neoplasias cutáneas y no cutáneas a cinco años<sup>33</sup>, una menor cifra de tensión arterial media y necesidad de fármacos hipotensores, y una mejor cifra de hemoglobina<sup>28</sup>. Por contra, la retirada de ciclosporina se siguió de un mayor porcentaje de rechazo agudo por biopsia al primer año tras la retirada (4,2% frente a 9,8%,  $p = 0,03$ )<sup>21</sup>, aunque estas diferencias desaparecían más allá del primer año (6,5% vs 10,2%,  $p = 0,223$  al 4º año)<sup>28</sup>. Se ha aducido que el brazo control no era el más indicado o que debería haberse incluido otro brazo de mantenimiento sólo con ciclosporina y esteroides, y que ello invalidaría en parte las conclusiones de este estudio. Sin embargo, debe recordarse que el brazo control reflejaba el esquema de uso que estuvo aprobado por la FDA durante más de 3 años en virtud de su mejor control anti-rechazo, y que además fue enmendado a mitad del ensayo para disminuir los niveles diana de ciclosporina de 75 a 200 ng/ml antes de la enmienda, a 50 a 150 ng/ml después, por lo cual a largo plazo constituía un brazo de minimización.

## SIROLIMUS EN COMBINACIÓN CON TACROLIMUS

Inicialmente se pensó que estos dos fármacos, estructuralmente similares, serían antagónicos debido a la interacción competitiva con la misma inmunofili-na, la FKBP-12. Experiencias iniciales en Halifax

mostraron que la combinación era clínicamente posible y que tacrolimus, al contrario que con ciclosporina, no presentaba interacción farmacocinética con sirolimus, lo que permitía una administración simultánea de ambos fármacos<sup>34,35</sup>. Estas y posteriores experiencias clínicas mostraron que la combinación de sirolimus con tacrolimus ofrecía unas tasas de rechazo agudo similares a la combinación con ciclosporina e incluso inferiores al 10% cuando se obtenían los niveles deseados de ambos fármacos<sup>36-44</sup>. Algunos datos preclínicos en ratas sugieren que la combinación de sirolimus con tacrolimus puede ser menos nefrotóxica que con ciclosporina<sup>45</sup>. Algunos hallazgos clínicos similares se han sugerido en trasplante hepático<sup>46,47</sup> o renal<sup>48,49</sup>, aunque otros autores no han encontrado este patrón<sup>50</sup>. Igualmente, se ha propuesto que la combinación con tacrolimus sería menos hipercolesterolémica que con ciclosporina<sup>49,51</sup>. En cuanto a si la combinación de sirolimus con tacrolimus es más nefrotóxica que la combinación más estándar de tacrolimus con micofenolato, hay más trabajos que así lo sugieren<sup>36,52-56</sup>, que los que sugieren lo contrario<sup>57</sup>. Un estudio aleatorizado americano en 361 pacientes comparó sirolimus frente a micofenolato con un corto seguimiento de 6 meses. La tasa de rechazos agudos fue similar en ambos grupos. El grupo de sirolimus presentó peor cifra de creatinina sérica, y menos tasa de necrosis tubular aguda<sup>36</sup>. Un estudio retrospectivo del registro americano de trasplantes analizó recientemente los resultados de los trasplantes en función de la inmunosupresión en el momento del alta, encontrando que la supervivencia del injerto era mejor con el esquema tacrolimus más micofenolato que con el esquema tacrolimus más sirolimus, aunque la base de datos no contenía información sobre dosis de cada fármaco<sup>58</sup>. La tasa de rechazos agudos era muy similar entre ambos grupos, lo cual, con las limitaciones de este tipo de estudios, sugiere un posible efecto nefrotóxico subyacente.

La importancia de las dosis de sirolimus y tacrolimus en la administración conjunta de ambos fármacos se ha analizado en tres estudios aleatorizados con resultados muy similares. El grupo australiano (estudio 777), el europeo (estudio 193) y el americano (estudio 539) comunicaron sus resultados a 6 meses de los ensayos aleatorizados que comparaban dosis estándar de tacrolimus con reducidas de sirolimus frente a dosis reducidas de tacrolimus con estándar de sirolimus, sin inducción con anticuerpos<sup>38,59,60</sup>. Un análisis conjunto de los 3 ensayos a 6 meses<sup>61</sup> resume adecuadamente los hallazgos: la tasa final de rechazo agudo fue discretamente mayor en el brazo de menor exposición a tacrolimus (17% versus 10%,  $p = 0,04$ ) una vez que se realizó una

enmienda para aumentar las dosis de ambos fármacos, y la función renal fue significativamente mejor en el brazo de menor exposición a tacrolimus. Van Hooff y cols. investigaron la seguridad y eficacia de tacrolimus y esteroides junto con 3 diferentes dosis fijas de sirolimus en un ensayo aleatorizado de corta duración a 6 meses que usaba como grupo control tacrolimus más esteroides. No se encontraron diferencias en cuanto a supervivencia de paciente ni de injerto. Los grupos con sirolimus presentaron estadísticamente menos tasa de rechazo agudo y más hipercolesterolemia y no se proporcionaron datos de función renal<sup>37</sup>. El ensayo TERRA comparó dos combinaciones de tacrolimus con dosis fijas de sirolimus de 0,5 mg/d ó 2 mg/d con un grupo control con tacrolimus y micofenolato. El grupo de 2 mg de SRL presentaba a los 6 meses un mejor control de los rechazos, pero peor función renal<sup>44,62</sup>.

De manera similar a lo que ocurre con ciclosporina, la mejor combinación con tacrolimus sería probablemente una que tras un inicio conjunto de ambos fármacos procediera a retirar el inhibidor de la calcineurina. Hasta el momento, sólo un ensayo prospectivo aleatorizado ha abordado la retirada de tacrolimus de un régimen inicial de sirolimus más tacrolimus. Los resultados de este ensayo al año mostraron una tendencia a una mejor función renal y tensión arterial diastólica en el brazo de retirada de tacrolimus<sup>39</sup>, y a los dos años se observaba la misma tendencia sin observarse proteinuria<sup>63</sup>. Una revisión sistemática reciente ha analizado de manera conjunta los ensayos aleatorizados en los que se procedía a la retirada del inhibidor de la calcineurina de un régimen inicial con sirolimus, encontrando que se asocia con una mejoría de la función renal y de la tensión arterial a expensas de un incremento del 6% de los rechazos agudos<sup>64</sup>.

### EXPERIENCIAS DE SIROLIMUS SIN INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA SIN INDUCCIÓN

La combinación de sirolimus junto con micofenolato mofetil, dos agentes antifibróticos, podría lograr una mejor prevención de la nefropatía crónica del injerto, como así ha sido demostrado en modelos murinos<sup>65,66</sup>.

Los primeros ensayos clínicos 207 y 210 ya mencionados de la combinación de sirolimus con antimetabolitos no usaron inducción con anticuerpos. Así, Kreis y cols., en un ensayo multicéntrico, compararon en 78 pacientes un régimen inmunosupresor basado en sirolimus a dosis inicialmente muy altas frente a un régimen con ciclosporina<sup>11</sup>. Todos los sujetos recibieron micofenolato a una

dosis inicial de 2 g al día durante 6 meses; transcurridos éstos se suspendieron y se reemplazaron por azatioprina. A los 12 meses del trasplante, los sujetos aleatorizados al grupo de CsA/MMF presentaban una incidencia no significativa más baja de episodios de rechazo agudo que el grupo de SRL/MMF. Por contra, el valor medio del aclaramiento de creatinina estimado fue superior en los sujetos en tratamiento con SRL/MMF a los 12 meses del trasplante y fue uniformemente más elevado desde el mes 1 en adelante. Los sujetos en tratamiento con SRL/MMF presentaron trombocitopenia y diarrea con una frecuencia significativamente mayor que los sujetos en tratamiento con CsA/MMF. El grupo de SRL/MMF presentó una incidencia de viremia por citomegalovirus (CMV), de hiperuricemia, de temblor y de elevación de los niveles de creatinina sérica significativamente más baja que la cohorte de CsA-MMF a los 12 meses del trasplante.

Es interesante señalar la falta de interacción entre el SRL y el MMF, que sí se produce cuando se administra el MMF simultáneamente con la CsA. Holt y cols., publicaron los perfiles farmacocinéticos obtenidos en 32 sujetos en tratamiento con SRL y en 31 sujetos en tratamiento con CsA en las semanas 1, 4 y 12<sup>67</sup>. Los valores medios globales del área bajo la curva de concentración-tiempo ( $AUC_{0-6h}$ ) de MPA normalizada según la dosis de MMF fueron significativamente mayores en la cohorte con SRL.

Morales y cols., publicaron los resultados del análisis combinado a 2 años del estudio comentado anteriormente y de un ensayo clínico adicional de fase 2 con azatioprina, con un diseño similar, en el que se comparó un régimen inmunosupresor basado en el SRL frente a uno basado en la CsA<sup>10,12</sup>. Desde la semana 10 hasta el año 2, la tasa de filtración glomerular (TFG) calculada fue significativamente mayor en los sujetos en tratamiento con SRL que en los sujetos en tratamiento con CsA (69,3 vs 56,8 ml/min, a los 2 años,  $P = 0,004$ ). Asimismo, Campistol y cols., reportaron conjuntamente los resultados de los marcadores del metabolismo óseo de ambos ensayos: la excreción de telopéptidos en orina y la concentración sérica de osteocalcina fueron menores en el grupo tratado con sirolimus que en el de ciclosporina<sup>68</sup>.

El estudio 311 fue una extensión que incluyó pacientes en sirolimus tratados con y sin ciclosporina. Las terapias basadas en sirolimus usaban combinaciones con micofenolato o azatioprina. Aunque el estudio no era aleatorizado, el grupo sin inhibidor de la calcineurina mostró mayor función renal y hemoglobina a 4 años que el grupo tratado con sirolimus más ciclosporina<sup>69</sup>.

## SIROLIMUS EN ASOCIACIÓN CON ANTICUERPOS

### Anticuerpos monoclonales contra el receptor de la IL-2

Exceptuando el mencionado ensayo 207, las siguientes experiencias en la combinación de sirolimus con micofenolato se han realizado empleando anticuerpos en la inducción. Flechner y cols., publicaron los resultados de un ensayo unicéntrico, prospectivo y aleatorizado en el que se comparó en 61 pacientes un régimen inmunosupresor basado en el SRL con un régimen basado en la CsA<sup>70</sup>. Todos los pacientes eran tratados con basiliximab, micofenolato y esteroides. El control del rechazo agudo con sirolimus fue muy satisfactorio, y la función renal fue significativamente mejor en el grupo desde el mes 3 en adelante<sup>70</sup>. A los dos años, el grupo de sirolimus seguía exhibiendo una mejor función renal y evolución histológica, con una tendencia a una menor proteinuria<sup>71</sup>. El mismo grupo de Cleveland ha continuado su experiencia disminuyendo la dosis de micofenolato mofetil de 2 g/día a 1 g/día, reduciendo así la incidencia de efectos adversos digestivos<sup>72</sup>.

Hamdy y cols., comunicaron recientemente la experiencia de un ensayo aleatorizado con basiliximab, sirolimus y esteroides, y que comparaba tacrolimus frente a micofenolato mofetil en 132 pacientes con donante vivo. El grupo sin inhibidor de la calcineurina presentó a 2 años una mejor función renal, menos tasa de discontinuaciones, y diarrea, pero más colesterol, más proliferación vascular intimal y más herpes zoster. La proteinuria fue similar en ambos grupos, aunque tendía a ser algo mayor en el grupo de micofenolato<sup>73</sup>.

Otros estudios no aleatorizados han usado diferentes combinaciones de sirolimus con daclizumab o basiliximab en el trasplante renal<sup>74-83</sup>. La mayoría de estas experiencias han tenido un seguimiento corto e incluido un número limitado de pacientes de características heterogéneas, a menudo con donantes marginales o distintos riesgos de retraso del injerto. Por todo ello, se debe extremar las precauciones al extraer conclusiones de estas experiencias. Vincenti y cols., encontraron que la combinación de un anticuerpo contra el receptor de la IL-2 más sirolimus, micofenolato y esteroides no sería útil en la población afroamericano<sup>75</sup>. De manera similar la experiencia del grupo de Texas sugiere que la combinación de anticuerpos contra el receptor de CD25 más sirolimus podría ser insuficiente para la población de alto riesgo (afroamericana o retrasplante)<sup>80, 81</sup>.

## Timoglobulina

El grupo de la Clínica Mayo ha publicado los resultados de un estudio aleatorizado de inducción con timoglobulina y mantenimiento con micofenolato y esteroides en 123 pacientes en los que comparaba sirolimus frente a tacrolimus. Debido a una tasa de complicaciones de la herida quirúrgica del 55% en el grupo de sirolimus, el ensayo se enmendó para excluir a los pacientes con índice de masa corporal mayor de 32 kg/m<sup>2</sup> y disminuir los niveles diana de sirolimus a 15 ng/ml. Tras esta enmienda, la tasa de complicaciones disminuyó al 35%<sup>84</sup>. Una posterior comunicación de este grupo señalaba que si bien la función renal lograda era significativamente mejor al mes del trasplante, esta tendía a igualarse al año del trasplante<sup>85</sup>, momento en el cual el grupo de sirolimus presentaba menos alteraciones vasculares crónicas en la biopsia de protocolo.

Lo y cols., del grupo de Memphis, han comunicado los resultados de otro ensayo con timoglobulina en 39 pacientes que aleatorizaba a los pacientes a recibir dosis altas de sirolimus con minimización de tacrolimus frente a dosis bajas de sirolimus junto a dosis estándar de tacrolimus<sup>86</sup>. Este último grupo presentó nefrototoxicidad histológica por tacrolimus en casi el 40% de los pacientes, lo cual motivó la suspensión del reclutamiento en ese brazo. El grupo de minimización de tacrolimus se comparó a continuación con un régimen libre de inhibidores de la calcineurina mediante timoglobulina, sirolimus, micofenolato y esteroides. El grupo sin el inhibidor de la calcineurina presentó estadísticamente un mejor aclaramiento de creatinina al año y menos fibrosis intersticial en la biopsia realizada a los 3 meses<sup>87</sup>.

Se han notificado los resultados preliminares de tres ensayos aleatorizados con timoglobulina y sirolimus<sup>88-90</sup>. Glotz y cols., han reportado los resultados a 6 meses de un estudio franco-belga de inducción con timoglobulina y mantenimiento con micofenolato y esteroides y que aleatorizaba a los pacientes entre sirolimus y tacrolimus. El filtrado glomerular renal, la tasa de anomalías en la cicatrización de heridas, la hiperlipidemia, la anemia y trombopenia eran significativamente mayores en el grupo de sirolimus sin encontrarse diferencias en el retraso de la función del injerto ni en la proteinuria de 24 horas<sup>89</sup>. El grupo de la Universidad de Miami están realizando un ensayo aleatorizado en trasplante de riñón y páncreas usando una inducción con timoglobulina más daclizumab seguido de tacrolimus y mantenimiento con esteroides, y comparando sirolimus frente a micofenolato mofetil<sup>90</sup>. A los dos años de seguimiento han observado estadísticamente menos episodios de rechazo agudo en el grupo con sirolimus en los 101 pacientes reclutados.



Ha habido otras experiencias no controladas con timoglobulina y sirolimus<sup>74,78,81,82,91-94</sup>. El grupo de la universidad de Texas ha analizado de manera retrospectiva sus cohortes tratadas con anticuerpos antilinfocitarios junto con sirolimus e introducción demorada de ciclosporina, encontrado que su tasa de complicaciones quirúrgicas era mayor con el uso de timoglobulina que con basiliximab<sup>78</sup>.

La depleción linfocitaria T facilita la reducción de la inmunosupresión postrasplante y se ha sugerido su papel protolerogénico. Swanson y cols., usaron una combinación de altas dosis de globulina antitimocítica con sirolimus con intención tolerogénica. Al año, diez de los doce pacientes se encontraban en monoterapia con sirolimus y con una creatinina de 1,2 mg/dl. Aparecieron 3 rechazos en pacientes con niveles de sirolimus inferiores a 5 ng/ml<sup>92</sup>.

Otras experiencias de sirolimus tras inducción con globulinas antitimocíticas se han diseñado para posibilitar pautas con baja exposición a esteroides y serán comentadas a continuación<sup>83,88,95,96</sup>.

### Anti-CD52 (alemtuzumab)

Campath-1H es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD52 presente en linfocitos, monocitos y células dendríticas. Knechtle y cols., de la universidad de Wisconsin, reportaron su experiencia piloto no aleatorizada de una inducción con Campath-1H seguido de monoterapia con sirolimus en 29 receptores de trasplante renal. A los 3 años, se había observado rechazo agudo en el 44% de los pacientes, la mitad de los cuales presentaban positividad para C4d<sup>97,98</sup>, y la supervivencia del injerto alcanzaba al 96%. A resultas de la presencia de este componente humoral, a los últimos cinco pacientes se le añadió también timoglobulina. Casi la mitad de los pacientes se encontraba en monoterapia con sirolimus sin esteroides a los 3 años, exhibiendo un perfil cardiovascular satisfactorio en términos de tensión arterial y lípidos<sup>99</sup>. Ninguna biopsia mostraba datos de nefropatía crónica del injerto, y presentaban a los 6 y 12 meses menos expresión de mediadores de fibrosis como Smad3 y TGF- $\beta$ , y menos expresión de VEGF que un grupo control histórico tratado con inhibidores de la calcineurina más micofenolato<sup>100</sup>.

### Sirolimus en pautas de retirada de esteroides

El grupo de Minnesota ha publicado recientemente los resultados de un estudio randomizado con timoglobulina en inducción y suspensión de los esteroides a los 5 días del trasplante. Los 239 pacien-

tes se aleatorizaban para recibir un mantenimiento basado en ciclosporina más micofenolato o dosis altas de tacrolimus con bajas de sirolimus o dosis bajas de tacrolimus con altas de sirolimus. Con un seguimiento medio de 16 meses, el 83% de los pacientes permanecían sin recibir esteroides. La supervivencia de paciente, injerto, tasa de rechazo agudo, y la función renal eran similares entre los tres grupos. La tasa de complicaciones de la herida eran mayores en los grupos con sirolimus<sup>95</sup>. A 5 años, el 86% de todos los 589 pacientes incluidos en las pautas de retirada rápida de esteroides estaba libre de esteroides, el 92% de los injertos sobrevivían libres de rechazo agudo, y comparados con un control histórico de mantenimiento con esteroides presentaban menos cataratas, diabetes, necrosis avascular y fracturas<sup>101</sup>.

Una reciente comunicación de este grupo ha monitorizado el riesgo inmunológico mediante la determinación seriada en el tiempo de la concentración intracelular de ATP en linfocitos CD4, la cuantificación de linfocitos T productores de interferón y medidos por ELISPOT y de anticuerpos anti HLA donante específicos. La concentración intracelular de ATP disminuía más eficazmente en los esquemas con sirolimus. La presencia de anticuerpos donante específicos pretrasplante era un factor de riesgo para rechazo agudo, no así la rama de tratamiento<sup>102</sup>. El equipo de la universidad de Cincinnati ha testado en 77 pacientes de bajo riesgo inmunológico una retirada de esteroides a los 4 días en un estudio multicéntrico de inmunosupresión basada en sirolimus más tacrolimus tras una inducción con basiliximab<sup>103</sup>. Al año, el 57% seguían en el tratamiento pautado. La tasa de rechazo agudo demostrada por biopsia fue del 13%, y la ganancia media de peso al año fue de 3 kg. El mismo grupo de Cincinnati ha sugerido mediante un análisis retrospectivo que una pauta sin esteroides consistente en timoglobulina, sirolimus, micofenolato y dosis bajas de ciclosporina presentaría tasas más bajas de complicaciones de la herida y linfocitos que su cohorte histórica con ciclosporina, micofenolato y corticoides<sup>104</sup>. Para la población de alto riesgo inmunológico, usan una pauta de timoglobulina con daclizumab, tacrolimus, sirolimus y micofenolato<sup>83</sup>, con una tasa de rechazo agudo del 27%, aunque el corto seguimiento y número de pacientes hace necesario ser cauto al extraer todo tipo de conclusiones.

Anil Kumar y cols., del grupo de la universidad Drexel de Filadelfia han publicado los resultados de un estudio con 150 pacientes tratados con basiliximab, tacrolimus y dos días de esteroides, aleatorizados a recibir sirolimus o micofenolato y vigilados

mediante biopsias de protocolo. El estudio proporcionaba datos a dos años, aunque solamente algo más de la mitad de los pacientes habían completado ese seguimiento. A los dos años, la incidencia acumulada de rechazo subclínico era mayor en el grupo de micofenolato mofetil, sin encontrarse otras diferencias en cuanto a función renal, nefropatía crónica del injerto moderada / severa, retraso de la función del injerto o diabetes mellitus de nueva aparición (aproximadamente un 4%)<sup>56</sup>. Si bien todos los pacientes permanecían sin recibir esteroides al final del seguimiento, 33% de los pacientes del grupo de MMF frente a 20% en el grupo de SRL habían recibido corticoides por rechazo agudo o subclínico durante el seguimiento. Un subanálisis de este ensayo mostró que esta pauta también era satisfactoria para la población afroamericana<sup>105</sup>.

Un estudio cooperativo doble ciego en trasplante pediátrico ha aleatorizado a los pacientes que presentaban a los 6 meses una biopsia sin rechazo a retirar lentamente en 6 meses los esteroides o a mantenerlos, tras un régimen inicial que incluía basiliximab, inhibidor de la calcineurina, sirolimus y esteroides. Se aleatorizó a 132 pacientes. A los dos años del trasplante no había diferencias en cuanto a las tasas de rechazo agudo entre ambos grupos (16% en el grupo de mantenimiento y 8% en el grupo de suspensión, aunque no se proporcionaba el porcentaje de pacientes sin esteroides a los 2 años)<sup>106</sup>. Aunque los resultados en cuanto a efectividad de la inmunosupresión fueron satisfactorios, el ensayo se suspendió precozmente debido a una incidencia aumentada de síndrome linfoproliferativo postrasplante especialmente en el grupo de pacientes más jóvenes y seronegativos para el virus de Epstein-Barr<sup>107</sup>.

Hricik y cols., comunicaron los resultados de una experiencia no controlada de sirolimus con tacrolimus con retirada de esteroides a partir del tercer mes en población afroamericana. Tras la suspensión el 27% de los pacientes experimentaron un rechazo agudo, a menudo asociado a un mal cumplimiento terapéutico. Sin embargo, la retirada de esteroides se ha acompañado de un deterioro de la función renal<sup>108,109</sup>. La positividad de células T productoras de interferón  $\gamma$  específicas contra donante, medidas mediante ELISPOT en el periodo pretrasplante, fue predictor de la aparición de rechazo agudo y de la función renal a 12 meses<sup>110</sup>.

### **Sirolimus sin inhibidores de la calcineurina en pautas de retirada de esteroides**

Se han comunicado resultados muy preliminares de algunos ensayos que usando distintas combina-

ciones de inmunosupresores buscan un mantenimiento a largo plazo sin esteroides y sin inhibidores de la calcineurina<sup>88,111,112</sup>. El grupo francés usando una inducción con timoglobulina, una retirada de los esteroides al 6º mes y un mantenimiento con sirolimus y MMF logran que un 88% de los pacientes estén sin esteroides al año con una tasa de rechazos agudos del 13%. El grupo con sirolimus consigue una mejor función renal y menor tasa de infecciones por CMV que el de ciclosporina, pero con más proteinuria, y linfocitos<sup>88</sup>. Un sub-análisis de este ensayo ha realizado medidas de vasodilatación de la arteria radial, encontrando que la función endotelial queda mejor preservada con sirolimus que con ciclosporina<sup>111</sup>. Gelens y cols., encontraron en una serie que incluía numerosos donantes a corazón parado una tasa de rechazo agudo inaceptablemente alto con una pauta que incluía inducción con daclizumab y solamente dos días de esteroides seguidos de mantenimiento con sirolimus y MMF<sup>112</sup>.

### **Introducción retrasada de sirolimus en trasplante «de novo»**

El uso de sirolimus comenzando en el momento del trasplante se ha asociado con diversos efectos adversos como el retraso de la función del injerto (RFI)<sup>113-117</sup>, el desarrollo de linfocitos<sup>118-120</sup>, y el retraso en la cicatrización de heridas<sup>84,121,122</sup>. Por ello, ha habido algunos intentos de disminuir los efectos adversos mediante el retraso en la introducción de sirolimus<sup>93,123-127</sup> o evitando las dosis de carga<sup>76,128</sup>.

### **Sirolimus en pediatría**

A parte del mencionado estudio aleatorizado de retirada de esteroides, han existido otras experiencias no controladas de uso de sirolimus «de novo» en pacientes pediátricos con trasplante renal<sup>129-134</sup>. La información específica que aportan estas experiencias se limita a:

- a) La farmacocinética de la combinación de sirolimus con ciclosporina en mayores de 12 años es muy similar a la de adultos<sup>129</sup>. Así, la FDA aprueba el uso de sirolimus en esta población con las mismas pautas de administración que en adultos<sup>135</sup>. En la población más joven, el aclaramiento es mayor, por lo cual se han invocado pautas de administración doble diaria o de mayores dosis<sup>136</sup>, pero se necesitan ulteriores estudios.

- b) El-Sabrouy y cols., han comunicado su experiencia con la combinación de sirolimus, tacrolimus y esteroides tras inducción con anti receptor de IL2 en 20 pacientes pediátricos sin observar ningún episodio de rechazo agudo, con una creatinina de 1,2 mg/dl al año<sup>132,133</sup>.
- c) En terapias libres de inhibidores de la calcineurina, basadas en inducción, sirolimus administrado cada 12 horas, micofenolato y esteroides, la vida media de sirolimus es inferior a 10 horas, por lo que igualmente se sugiere la conveniencia de la administración de mayores dosis<sup>134,137</sup> (la mediana de la dosis administrada de sirolimus era de 9 mg/m<sup>2</sup>/d a los 3 meses). Con un seguimiento corto de 3 meses, sólo 1 de 13 pacientes había tenido un rechazo agudo subclínico. Sin embargo, un ensayo similar esponsorizado por el NIH fue testado en 34 pacientes y encontró un 24% de rechazos agudos con un filtrado glomerular de 83 ml/min a 6 meses<sup>130</sup>.

### Ensayos en marcha y futuros posibles desarrollos de sirolimus

Dos grandes estudios aleatorizados en marcha actualmente, el estudio ORION y el PROTECT-318, tratarán de establecer si las terapias basadas en sirolimus y libres de inhibidores de calcineurina son mejores que las tradicionales basadas en ciclosporina o tacrolimus junto con micofenolato. El estudio ORION lo hará mediante una inducción con daclizumab, y el PROTECT mediante basiliximab. Como grupo control, el estudio ORION usará tacrolimus, y el PROTECT ciclosporina. Además, el estudio ORION ha incluido un grupo de uso de tacrolimus durante los primeros tres meses y posterior retirada.

## DISCUSIÓN

### ¿Qué aporta sirolimus en el trasplante inmediato?

Los integrantes de la reunión sostuvieron que los resultados de las terapias estándar basadas en un inhibidor de la calcineurina y un antimetabolito (micofenolato mofetil mayoritariamente) son a corto plazo satisfactorios en cuanto a control del rechazo y perfil de seguridad, pero que el reto actual de la inmunosupresión estaría en el medio plazo aumentando la vida media de los injertos. En este sentido, aunque debe ser demostrado en ensayos clínicos y datos de largo seguimiento, sirolimus podría aportar lo siguiente:

1. Baja incidencia de rechazo agudo, tanto en el post-trasplante inmediato, como en las conversiones a largo plazo. Así, algunos participantes de la reunión consideraban que podía ser casi equipotente con ciclosporina<sup>11,12,70</sup>.
2. Disminución en la incidencia de infecciones por CMV, como así ha sido sugerido en diversas experiencias en trasplante renal<sup>88,138-140</sup>, hepático<sup>141</sup>, cardíaco<sup>54,142</sup>, o médula<sup>143,144</sup>.
3. Mejor control de la tensión arterial y de la función renal cuando se eliminan los inhibidores de la calcineurina a expensas de un leve incremento en el riesgo de rechazo agudo, como se sugiere en un meta-análisis reciente<sup>64</sup>.
4. El efecto antifibrótico observado preclínicamente sólo<sup>145-147</sup> o combinado con micofenolato mofetil<sup>65,66</sup> podría redundar en la consecución de mejores parámetros histológicos, como ha sido observado clínicamente tras la retirada de la ciclosporina<sup>25,29,30</sup> o en regímenes sin inhibidores de la calcineurina<sup>71,87</sup>, aunque se necesita más seguimiento para saber si ello se traduce en una más larga vida media del injerto.
5. Las crecientes evidencias preclínicas y clínicas del papel antitumoral de sirolimus<sup>33,148-154</sup>, junto con la ausencia de otras alternativas sugieren que sirolimus debería estar presente en el régimen inmunosupresor de trasplantados con antecedentes neoplásicos pretrasplante, así como en las neoplasias cutáneas recidivantes post-trasplante<sup>155</sup>, aunque serán necesarios estudios prospectivos en esta población de pacientes<sup>156</sup>.
6. Aunque la mayoría de los asistentes considera que sirolimus podría tener un papel en el trasplante estándar convencional, casi todos referían experiencias especialmente en la población de donantes marginales, por edad o diversos riesgos de retraso del injerto incluyendo los donantes a corazón parado. A este respecto deben señalarse la existencia de experiencias tanto negativas<sup>74,112,157</sup> como positivas<sup>124,158,159</sup>.
7. En el síndrome hemolítico urémico familiar no epidémico, el uso de pautas basadas en sirolimus podría ayudar a evitar los inhibidores de la calcineurina<sup>160</sup>, aunque se han reportado dos recidivas del síndrome en pacientes tratados de esta manera<sup>161</sup>.

Estas aportaciones positivas deben, en opinión de los asistentes, ser contrabalanceadas con:

1. Un incremento en la tasa de linfocelosis<sup>118,119</sup>, lo que resulta especialmente delicado en dobles

trasplantes. Esto se debería afrontar desde un punto de vista quirúrgico como así ha hecho el grupo de Texas que disminuyó su tasa de linfoceles mediante un mayor empleo de drenajes y sutura discontinua<sup>162</sup>. Otras aproximaciones útiles podrían incluir el retraso en el comienzo de sirolimus o pautas de discontinuación rápida de esteroides si se demostrara su eficacia y seguridad.

2. Un efecto anemizante similar a micofenolato en cuanto a intensidad, pero que característicamente parece ser microcítica con niveles férricos normales, lo cual sugiere un trastorno del metabolismo del hierro<sup>163</sup>.
3. Dudoso retraso en la función del injerto, lo que podría resolverse con la introducción demorada de SRL<sup>76,93,124</sup>.
4. Un mayor número de discontinuaciones iniciales por efectos adversos en estudios recientes. A este respecto es de destacar que si bien en el ensayo 310 hubo durante el primer año más discontinuaciones en el grupo sin inhibidores de la calcineurina (27% versus 17%,  $p = 0,02^{21}$ ), esta tasa se había invertido hacia el 3.º año (37% versus 47%,  $p = 0,04^{27}$ ).
5. El incremento de la nefrotoxicidad de la ciclosporina<sup>7,13-15</sup>, y probablemente también de tacrolimus<sup>45</sup> dificulta el diseño de regímenes «de novo» con sirolimus.

un perfil de seguridad muy adecuado. Esta combinación precedida de inducción podría servir incluso en pacientes de alto riesgo inmunológico. En aquellos pacientes en los que no sea posible la retirada de tacrolimus, podría ser posible la utilización conjunta con niveles de SRL y tacrolimus similares (4-5 ng/ml) permitiendo la retirada de esteroides.

4. Pauta Secuencial: Esta pauta secuencial presenta las ventajas de resolver los problemas de los efectos adversos asociados a sirolimus en el trasplante inmediato (retraso en la función del injerto, retraso en la cicatrización, linfocele etc.). En este sentido se discuten alternativas que unos denominan de «conversión precoz» y otros «uso de novo demorada», que denotan una preferencia por un uso lo más precoz posible, sin que por el momento se pueda establecer el momento óptimo de comienzo. Con relación a ello se señala la necesidad de mantener una actitud proactiva ante los deterioros precoces de la función renal, y las dificultades de índole logística y organizativa que esa actitud generaría.
5. La introducción «de novo demorada» de SRL, entre el 5º y el 15º día es propuesta por unos para evitar los problemas del post-trasplante inmediato (linfocele, retraso cicatrización) y más tardía una vez superado el retraso en el funcionamiento del injerto por otros.

### ¿Cuáles son las mejores combinaciones con SRL?

1. La indicación actualmente aprobada de utilización conjunta con CsA durante los tres primeros meses y posterior retirada de la CsA no es respaldada por ninguno de los asistentes, pues si bien todos consideran que SRL permite la retirada temprana del ICN (hacia el 3.º mes) resultando en una mejoría en la función renal, sin un excesivo coste inmunológico, ninguno se siente cómodo con la utilizaron conjunta con CsA por el incremento del efecto nefrotóxico de CsA.
2. La filosofía debe ser la utilización de fármacos no nefrotóxicos y en caso de utilizar ICN preferiblemente con tacrolimus, ajustando los mismos a la baja o durante un período corto.
3. La combinación de SRL con tacrolimus en el post-trasplante inmediato permite un control adecuado de la inmunosupresión, fácil manejo, no requiere inducción, y permite la retirada de tacrolimus en un importante número de pacientes, sin riesgo de rechazo agudo y con

### BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmerman JJ, Kahan BD: Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. *J Clin Pharmacol* 37 (5): 405-415, 1997.
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B: Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 4 (8): 1289-1295, 2004.
3. 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* 62 (1): 311-318, 2002.
4. 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* 69 (9): 1849-1855, 2000.
5. Murgía MG, Jordan S, Kahan BD: The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int* 49 (1): 209-216, 1996.
6. Andoh TF, Burdmann EA, Fransechini N, Houghton DC, Bennett WM: Comparison of acute rapamycin nephrotoxicity with cyclosporine and FK506. *Kidney Int* 50 (4): 1110-1117, 1996.
7. 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.

8. Kahan BD, Podbielski J, Napoli KL, Katz SM, Meier-Kriesche HU, Van Buren CT: Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/cyclosporine combination regimen for renal transplantation. *Transplantation* 66 (8): 1040-1046, 1998.
9. 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.
10. 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* 2 (5): 436-442, 2002.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Shihab FS, Bennett WM, Yi H, Choi S-O, Andoh TF: Sirolimus increases transforming growth factor- $\beta$ 1 expression and potentiates chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 65 (4): 1262-1271, 2004.
17. 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.
18. 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.
19. Muehlbacher F, Neumayer HH, Del Castillo D, Stefoni S, the European Sirolimus CsA Minimisation Study Group. AN OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY & SAFETY OF CYCLOSPORINE REDUCTION IN DE NOVO RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS RECEIVING SIROLIMUS: A DOSE COMPARATIVE STUDY. En: *Am J Transplant*; 2003; American Transplant Congress, Washington, DC, May 30-June 4, 2003; 2003.
20. Ferreira AN, Machado PG, Felipe CR, Motegi SA, Hosaka BH, Tanaka MK y cols.: Concentration-controlled use of sirolimus associated with reduced exposure of cyclosporine in black recipients of primarily living renal allograft donors: 12-month results. *Clin Transpl* 19 (5): 607-615, 2005.
21. 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.
22. Baboolal K: A phase III prospective, randomized study to evaluate concentration- controlled sirolimus (rapamune) with cyclosporine dose minimization or elimination at six months in de novo renal allograft recipients. *Transplantation* 75 (8): 1404-1408, 2003.
23. Jardine AG: PHASE III PROSPECTIVE, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF CONCENTRATION CONTROLLED RAPAMUNE (SIROLIMUS) WITH CICLOSPORIN DOSE MINIMISATION OR ELIMINATION IN DE NOVO RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS AT 12 MONTHS. En: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14 - 19, 2004, Boston, MA; 2004.
24. 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.
25. Stallone G, Di Paolo S, 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* 75 (7): 998-1003, 2003.
26. 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.
27. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloze 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.
28. 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.
29. 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* 4 (6): 953-961, 2004.
30. Ruiz JC, Campistol JM, Grinyo JM, Mota A, Prats D, Gutiérrez JA y cols.: Early Cyclosporine A Withdrawal in Kidney-Transplant Recipients Receiving Sirolimus Prevents Progression of Chronic Pathologic Allograft Lesions. *Transplantation* 78 (9): 1312-1318, 2004.
31. 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, Geneva 2005; 2005.
32. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Chu AH, Loveland JJ, Gordon RD, Morris JA y cols.: Sirolimus with Neoral Versus Mycophenolate Mofetil with Neoral is Associated with Decreased Renal Allograft Survival. *Am J Transplant* 4 (12): 2058-2066, 2004.
33. 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.

34. McAlister VC, Gao Z, Peltekian K, Domingues J, Mahalati K, MacDonald AS. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 355 (9201): 376-377, 2000.
35. McAlister VC, Mahalati K, Peltekian KM, Fraser A, MacDonald AS: A clinical pharmacokinetic study of tacrolimus and sirolimus combination immunosuppression comparing simultaneous to separated administration. *Therapeutic Drug Monitoring* 24 (3): 346-350, 2002.
36. 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.
37. Van Hooff JP, Squifflet JP, Włodarczyk Z, Vanrenterghem Y, Paczek L: A prospective randomized multicenter study of tacrolimus in combination with sirolimus in renal-transplant recipients. *Transplantation* 75 (12): 1934-1939, 2003.
38. Russ GR, Campbell S, Chadban S, Eris J, O'Connell P, Pussell B y cols.: Reduced and standard target concentration tacrolimus with sirolimus in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 35 (3S): S115-S117, 2003.
39. 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.
40. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W y cols.: A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) and sirolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year. *Transplantation* 77 (2): 244-251, 2004.
41. El-Sabrouy R, Delaney V, Butt F, Qadir M, Hanson P, Tuteja S y cols.: Improved freedom from rejection after a loading dose of sirolimus. *Transplantation* 75 (1): 86-90, 2003.
42. Shapiro R, Scantlebury V, Jordan M, Vivas C, Jain A, Hakala T y cols.: A pilot trial of tacrolimus, sirolimus, and steroids in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 34 (5): 1651, 2002.
43. Hricik DE, Anton HA, Knauss TC, Rodríguez V, Seaman D, Siegel C y cols.: Outcomes of African American kidney transplant recipients treated with sirolimus, tacrolimus, and corticosteroids. *Transplantation* 74 (2): 189-193, 2002.
44. 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* 2006; in press.
45. 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 Nephrol*; 2003; American Society of Nephrology. Renal Week 2003. San Diego, November 12-17, 2003; 2003.
46. Trotter JF: Sirolimus in liver transplantation. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): S193-200, 2003.
47. 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, 2002.
48. Raffaele P, Tabakian A, Argento JA, Maurich M, Arcarome A, Fortunato R y cols.: DIFFERENCES ON RENAL FUNCTION BETWEEN CYCLOSPORINE (CSA) AND TACROLIMUS (TRL) COMBINATED WITH SIROLIMUS (SRL) IN KIDNEY RENAL TRANSPLANTATION. En: *Nephrol Dial Transplant*; 2004; XLI Congress ERA-EDTA, May 15-18, 2004, Lisbon, Portugal; 2004.
49. 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.
50. 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.
51. 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): 642-6, 2004.
52. Gallon LG, Perico N, Winoto J, Dimitrov BD, Leventhal JR, Gaspari F y cols.: PROSPECTIVE RANDOMIZED SINGLE CENTER STUDY COMPARING THE IMPACT ON LONG TERM RENAL TRANSPLANT FUNCTION OF TWO PREDNISONE-FREE MAINTENANCE IMMUNOSUPPRESSIVE COMBINATIONS WITH TACROLIMUS(Tac)/MYCOPHENOLATE MOFETIL (MMF) VERSUS TACROLIMUS/SIROLIMUS (SLR). En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
53. Salmela K, Vitko S, Włodarczyk Z, Czajkowski Z, Margreiter R, the TERRA Study Group. TACROLIMUS WITH MMF OR TWO DIFFERENT DOSES OF SIROLIMUS IN KIDNEY TRANSPLANTATION: A LARGE RANDOMISED MULTICENTRE STUDY. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
54. 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. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
55. 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.
56. 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.
57. Radovancevic B, Vrtovec B. Sirolimus therapy in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2003;35(3 Supl.): S171-6.
58. 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.
59. Paczeq L, Bechstein WO, Wrammer L, Squifflet JP, Group. tES-TS. AN OPEN-LABEL, CONCENTRATION-CONTROLLED, RANDOMISED 6-MONTH STUDY OF STANDARD-DOSE TACROLIMUS + SIROLIMUS + STEROIDS COMPARED TO REDUCED-DOSE TACROLIMUS + SIROLIMUS + STEROIDS IN RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS. En: *Am J Transplant*; 2003; American Transplant Congress, Washington, DC, May 30-June 4, 2003; 2003.

60. Dalozé P, Whelchel JD, Cockfield S, MacDonald A. A 6-MONTH MULTICENTER RANDOMIZED CONCENTRATION-CONTROLLED STUDY OF REDUCED-DOSE TACROLIMUS (TAC) + SIROLIMUS (SRL) + CORTICOSTEROIDS (CS) COMPARED TO STANDARD-DOSE TAC + SRL + CS IN CLINICAL KIDNEY TRANSPLANTATION. In: *Transplantation*; 2002; XIX International Congress of The Transplantation Society, Miami, USA, August 25-30, 2002; 2002. p. 188.
61. Whelchel JD, Paczeq L, Bechstein WO, Russ G. A regimen of sirolimus and reduced-dose tacrolimus results in improved renal allograft function: combined analysis of the north American target, European and Australian sirolimus-tacrolimus trials. En: *Am J Transplant*; 2003; American Transplant Congress, Washington, DC, May 30-June 4, 2003; 2003.
62. Włodarczyk Z, Vitko S, Salmela K, Czajkowski Z, Margreiter R: Lipid Metabolism in Renal Transplant Patients Receiving Tacrolimus/Sirolimus Combination Therapy. *Transplantation Proceedings* 37 (4): 1871-1873, 2005.
63. 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, Geneva; 2005.
64. 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): 1748-1756, 2005.
65. Jolicoeur EM, Qi S, Xu D, Dumont L, Dalozé P, Chen H: Combination therapy of mycophenolate mofetil and rapamycin in prevention of chronic renal allograft rejection in the rat. *Transplantation* 75 (1): 54-59, 2003.
66. Shihab FS, Bennett WM, Yi H, Choi SO, Andoh TF: Combination therapy with sirolimus and mycophenolate mofetil: effects on the kidney and on transforming growth factor-beta 1. *Transplantation* 77 (5): 683-686, 2004.
67. Holt DW, Ostraat O, Grinyo JM, Cisterne JM, Land W, Squiflet JP y cols.: MMF may be given at lower doses when used in association with sirolimus in renal transplant recipients. In: *Am J Transplant*; 2001 Abstract 444; American Society of Transplantation Meeting, Chicago, May 11-16, 2001; 2001. p. 247.
68. 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.
69. Morales JM, Campistol JM, Kreis H, Mourad G, Eris J, Scheina FP y cols.: Sirolimus-Based Therapy With or Without Cyclosporine: Long-Term Follow-up in Renal Transplant Patients. *Transplantation Proceedings* 37 (2): 693-696, 2005.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Shaffer D, Langone A, Nylander WA, Goral S, Kizilisk AT, Helderman 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.
75. 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 Suppl): S183-S186, 2003.
76. 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.
77. 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.
78. Benavides C, Mahmoud KH, Knight R, Bárcenas C, Kahan BD, Van Buren CT: Rabbit Antithymocyte Globulin: a Postoperative Risk Factor for Sirolimus-Treated Renal Transplant Patients? *Transplantation Proceedings* 37 (2): 822-826, 2005.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Alloway RR, Hanaway MJ, Trofe J, Boardman R, Rogers CC, Hanaway MJ y cols.: A Prospective, Pilot Study of Early Corticosteroid Cessation in High-Immunologic-Risk Patients: the Cincinnati Experience. *Transplantation Proceedings* 37 (2): 802-803, 2005.
84. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB y cols.: Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 77 (10): 1555-1561, 2004.
85. 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*; in press (0), 2006.
86. Lo A, Egidi MF, Gaber LW, Shokouh-Amiri MH, Nazakatgoo N, Fisher JS y cols.: Observations regarding the use of sirolimus and tacrolimus in high-risk cadaveric renal transplantation. *Clin Transplant* 18 (1): 53-61, 2004.

87. 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.
88. 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.
89. Glotz D, Charpentier B, Abramovicz D, Lang P, Rostaing L, Riffle 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.
90. Burke GW, Ciancio G, Mattiazzi A, Illanes H, Gómez C, Rosen A y cols.: LOWER RATE OF ACUTE REJECTION WITH RAPAMYCIN THAN WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL IN KIDNEY PANCREAS TRANSPLANTATION. A RANDOMIZED, PROSPECTIVE STUDY WITH THYMOGLOBULIN/ZENAPAX INDUCTION, TACROLIMUS AND STEROID MAINTENANCE: COMPARING RAPAMYCIN WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
91. Mital D, Podlasek W, Jensik S: Sirolimus-based steroid-free maintenance immunosuppression. *Transplant Proc* 34 (5): 1709, 2002.
92. Swanson SJ, Hale DA, Mannon RB, Kleiner DE, Cendales LC, Chamberlain CE y cols.: Kidney transplantation with rabbit antithymocyte globulin induction and sirolimus monotherapy. *Lancet* 360 (9346): 1662-1664, 2002.
93. Stevens RB, Botha J, Grant W, Groggel G, Lane J, Wrenshall L: A SINGLE CENTER EXPERIENCE WITH STEROID-SPARING IMMUNOSUPPRESSION IN PANCREAS AND RENAL TRANSPLANTATION: THYMOGLOBULIN® INDUCTION WITH DELAYED USE OF RAPAMUNE® AND PROGRAF®. In: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14-19, 2004, Boston, MA; 2004.
94. Donati D, Ambrosini A, Marconi AM. PILOT STUDY OF LYMPHOCYTE DEPLETION INDUCTION WITH THYMOGLOBULIN (THY) FOLLOWED BY SIROLIMUS (SRL) AND MYCOPHENOLATE MOFETIL (MMF): A CALCINEURIN-INHIBITORS (C-INH) FREE, STEROID SPARING AND LIKELY TOLEROGENIC PROTOCOL FOR KIDNEY TRANSPLANTATION (KTX). En: *Am J Transplant*; 2003; American Transplant Congress, Washington, DC, May 30-June 4, 2003; 2003.
95. 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.
96. Freise CE, Kang SM, Feng S, Posselt A, Hirose K, Hirose R y cols.: Experience with steroid-free maintenance immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 36 (4): 1067-1068, 2004.
97. 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.
98. Barth RN, Janus CA, Lillesand CA, Radke NA, Pirsch JD, Becker BN y cols.: THREE-YEAR SUCCESS OF CAMPATH-1H INDUCTION FOR RENAL TRANSPLANTATION. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
99. Rao V, Pirsch JD, Becker BN, Knechtle SJ: Sirolimus monotherapy following Campath-1H induction. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): S128-S130, 2003.
100. Hoffmann S, Jacobson LM, Muehrer RJ, Kirk AD, Knechtle S, Becker BN: DISTINCT FIBROSIS PATTERNS CHARACTERIZE CAMPATH-1H PLUS RAPAMYCIN VERSUS TRADITIONAL THERAPY WITH CALCINEURIN INHIBITION. In: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14-19, 2004, Boston, MA; 2004.
101. Matas AJ, Kandaswamy R, Gillingham KJ, McHugh L, Ibrahim H, Kasiske B y cols.: Prednisone-Free Maintenance Immunosuppression A 5-Year Experience. *American Journal of Transplantation* 5 (10): 2473-2478, 2005.
102. Reinsmoen NL, Mohler K, Burnette A, McHugh L, Flewellen B, Matas A y cols.: ASSESSING IMMUNOLOGICAL RISK FACTORS FOR RECIPIENTS IN A STEROID AVOIDANCE CLINICAL TRIAL. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
103. Woodle ES, Vincenti F, Lorber MI, Gritsch HA, Hricik D, Washburn K y cols.: A multicenter pilot study of early (4-day) steroid cessation in renal transplant recipients under simulect, tacrolimus and sirolimus. *Am J Transplant* 5 (1): 157-66, 2005.
104. 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.
105. Anil Kumar MS, Moritz MJ, Saeed MI, Heifets M, Sustento-Reodica N, Fyfe B y cols.: Avoidance of Chronic Steroid Therapy in African American Kidney Transplant Recipients Monitored by Surveillance Biopsy: 1-Year Results. *American Journal of Transplantation* 5 (8): 1976-1985, 2005.
106. Benfield MR, Muñoz R, Warsaw BL, Bartosh SM, Stablein DM, McIntosh MJ y cols.: A RANDOMIZED CONTROLLED DOUBLE-BLIND TRIAL OF STEROID WITHDRAWAL IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION: A STUDY OF THE COOPERATIVE CLINICAL TRIALS IN PEDIATRIC TRANSPLANTATION (CCTPT). En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
107. 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.
108. Hricik DE, Knauss TC, Bodziak KA, Siegel CT, Schulak JA. LONG TERM RENAL ALLOGRAFT SURVIVAL AND FUNCTION AFTER STEROID WITHDRAWAL IN AFRICAN AMERICANS RECEIVING SIROLIMUS AND TACROLIMUS. En: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14-19, 2004, Boston, MA; 2004.
109. Hricik DE, Knauss TC, Bodziak KA, Weigel K, Rodríguez V, Seaman D y cols.: Withdrawal of steroid therapy in African American kidney transplant recipients receiving sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 76 (6): 938-942, 2003.
110. Augustine JJ, Siu DS, Clemente MJ, Schulak JA, Heeger PS, Hricik DE: Pre-Transplant IFN-gamma ELISPOTs Are Associated with Post-Transplant Renal Function in African American Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* 5 (8): 1971-1975, 2005.
111. Joannides R, Etienne I, Iacob M, Hurault De Ligny B, Barbier S, Lebranchu Y y cols.: COMPARATIVE EFFECTS OF SIROLIMUS AND CYCLOSPORINE ON CONDUIT ARTERIES ENDOTHELIAL FUNCTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
112. Gelens M, Christiaans M, Heurn EV, Hooff JV. CALCINEURIN-FREE IMMUNOSUPPRESSION AND LIMITED STEROID EXPOSURE IN RENAL TRANSPLANTATION. In: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.



113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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): 228-233, 2004.
118. Langer RM, Kahan BD: Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation* 74 (6): 804-808, 2002.
119. Seaman DS, Weigel KA, Siegel CT, Valente JF, Knauss TC, Bodziak KA y cols.: ADVERSE EFFECTS OF SIROLIMUS ON WOUND HEALING IN KIDNEY TRANSPLANTATION. En: *American Journal of Transplantation*; 2002; Washington; 2002. p. 276.
120. Goel M, Flechner SM, Zhou L, Mastroianni B, Savas K, Derweesh I y cols.: The Influence of Various Maintenance Immunosuppressive Drugs on Lymphocele Formation and Treatment After Kidney Transplantation. *J Urol* 171 (5): 1788-1792, 2004.
121. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, Mastroianni B, Savas K, Goldfarb D y cols.: The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Transplantation* 76 (12): 1729-1734, 2003.
122. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Savik SK, Hertz MI: Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation* 75 (9): 1437-1443, 2003.
123. Bhorade SM, Ahya V, Kotloff R, Baz M, Valentine V, Arcasoy S y cols.: Comparison of sirolimus versus azathioprine in a tacrolimus based immunosuppressive regimen in lung transplantation. En: *The Journal of Heart and Lung Transplantation*; 2004 2004/2; ISHLT 24<sup>th</sup> Annual Meeting and Scientific Sessions, April 21-24, 2004 San Francisco, CA; 2004. p. S113.
124. Oppenheimer F, Saval N, Gutiérrez A, Campistol JM, Cofan F, Esforzado N y cols.: Experience with calcineurinic-free immunosuppression in kidney transplantation with marginal donors. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
125. Souza GS, García-Gallont R, Mairén JA, Villaca SS, Gontijo RC, Viotti EA y cols.: SIROLIMUS AND MICOPHENOLATE MOFETIL: A RELIABLE DRUG COMBINATION TO PREVENT ACUTE REJECTION AND TO PROTECT GRAFT FUNCTION AFTER RENAL TRANSPLANTATION. A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 1-YEAR'S FOLLOW UP IN ADULT KIDNEY-RECIPIENTS. En: *Transplantation*; 2004 July, 27<sup>th</sup>; XX International Congress of the Transplantation Society; 2004.
126. Guba M, Illner W-D, Arbogast H, Fischereeder M, Jauch KW. RAPID CONVERSION FROM CYCLOSPORINE TO SIROLIMUS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS: FIRST CLINICAL EXPERIENCE. En: *Transplant Int*; 2005; ESOT congress 2005, Geneve; 2005.
127. Sennesael JJ, Bosmans JL, Bogers JP, Verbeelen D, Verpoeten GA: Conversion from cyclosporine to sirolimus in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 80 (11): 1578-1585, 2005.
128. Augustine JJ, Bodziak KA, Knauss TC, Schulak JA, Hricik DE: De Novo Use of Sirolimus in Kidney Transplantation: to Load or Not To Load? In: *J Am Soc Nephrol*; 2004; Renal Week 2004, October 27-November 1, 2004, America's Center, St. Louis, Missouri; 2004.
129. Ettenger RB, Grimm EM: Safety and efficacy of TOR inhibitors in pediatric renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 38 (4 Supl. 2): S22-S28, 2001.
130. Harmon W, Meyers K, McDonald R, Ingelfinger JR, McIntosh M, Tinckam K y cols.: Calcineurin Inhibitor (CNI) Avoidance in Pediatric Renal Transplantation (RTx). En: *J Am Soc Nephrol*; 2004; Renal Week 2004, October 27-November 1, 2004, America's Center, St. Louis, Missouri; 2004.
131. Vilalta R, Vila A, Nieto J, Callis L: Rapamycin use and rapid withdrawal of calcineurin inhibitors in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 35 (2): 703-704, 2003.
132. El-Sabroun R, Weiss R, Butt F, Rashid I, Delaney V, Qadir M y cols.: Improved lipid profile and blood sugar control in pediatric renal transplant recipients using sirolimus-tacrolimus combination. *Transplant Proc* 34 (5): 1946, 2002.
133. El-Sabroun R, Weiss R, Butt F, Delaney V, Qadir M, Hanson P y cols.: Rejection-free protocol using sirolimus-tacrolimus combination for pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 34 (5): 1942, 2002.
134. Schachter AD, Meyers KE, Spaneas LD, Palmer JA, Salma-Allah M, Baluarte J y cols.: Short sirolimus half-life in pediatric renal transplant recipients on a calcineurin inhibitor-free protocol. *Pediatr Transplant* 8 (2): 171-177, 2004.
135. FDA. Rapamune - US - Summary of Product Characteristics. [http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/21083s019\\_21170s024tbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/21083s019_21170s024tbl.pdf) 2005 [cited 2005 2005, Jun 1st]; Available from: file:///C:/:/C:/%5CART%EDculos%20pdf%5CFicha%20tecnica%20americana.pdf
136. Tejani A, Alexander S, Ettenger R, Lerner G, Zimmerman J, Kohaut E y cols.: Safety and pharmacokinetics of ascending single doses of sirolimus (Rapamune, rapamycin) in pediatric patients with stable chronic renal failure undergoing dialysis. *Pediatr Transplant* 8 (2): 151-160, 2004.
137. Schachter A, Benfield M, Wyatt R, Grimm P, Fennell R, Herrin J y cols.: SIROLIMUS PHARMACOKINETICS IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT PATIENTS RECEIVING CALCINEURIN INHIBITOR CO-THERAPY. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
138. Kahan BD, Dejian L, Schoenberg L, Knight R, Katz S, Van Buren C. OUTCOMES OF 1008 RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS TREATED WITH SIROLIMUS (SRL)/CYCLOSPORINE (CSA) AND FOLLOWED FOR 1-10 YEARS. Barry D. Kahan, Lai Dejian, Linda Schoenberg, Richard Knight, Stephen Katz, Charles Van Buren. En: *Am J Transplant*; 2003; American Transplant Congress, Washington, DC, May 30-June 4, 2003; 2003.
139. 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.

140. Stevens RB, Schmitt TM, Reddish JC, Rigley TH, Hill BC, Ravindra KV y cols.: COMPLETE STEROID AVOIDANCE IN RENAL TRANSPLANTATION: EXTENDED DACLIZUMAB USE IN ADULT AND PEDIATRIC RECIPIENTS. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
141. 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.
142. Zakliczynski MW, Krynicka A, Nozynski J, Trybunia D, Zembala M. PROSPECTIVE PILOT STUDY OF SIROLIMUS AS AN INDUCTION OF IMMUNOSUPPRESSION IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS THREE YEAR RESULTS. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
143. Cutler C, Antin JH: Sirolimus for GVHD prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 34 (6): 471-476, 2004.
144. Cutler C, Kim H, Micale E, Ho V, Alyea E, Stephanie JL y cols.: Sirolimus and Tacrolimus without Methotrexate as Graft-vs.-Host Disease Prophylaxis after Matched, Related Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Low Transplant Related Morbidity and Excellent GVHD Control. En: *Blood*; 2003 November 16, 2003; 45th Annual Meeting American Society of Hematology, December 6-9, 2003, San Diego; 2003.
145. 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.
146. 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.
147. 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): 1198-1204, 1999.
148. 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.
149. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggion G y cols.: Sirolimus for Kaposi's Sarcoma in Renal-Transplant Recipients. *N Engl J Med* 352 (13): 1317-1323, 2005.
150. Zmonarski SC, Boratynska M, Rabczynski J, Kazimierzczak K, Klingler M: Regression of Kaposi's Sarcoma in Renal Graft Recipients After Conversion to Sirolimus Treatment. *Transplant Proc* 37 (2): 964-966, 2005.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. Dantal J, Jumbou O, Cantarovich D, Hourmant M, Giral M, Blancho G y cols.: Reduction of Skin Cancer Recurrence after Conversion to Sirolimus in Kidney Transplant Patients. In: *J Am Soc Nephrol*; 2004; Renal Week 2004, October 27-November 1, 2004, America's Center, St. Louis, Missouri; 2004.
156. 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.
157. Thervet E, Durrbach A, Rostaing L, Ouali N, Wolf P, Pouteil-Noble C y cols.: USE OF SIROLIMUS AS INITIAL THERAPY AFTER RENAL TRANSPLANTATION: PRELIMINARY RESULTS OF A RANDOMIZED PILOT STUDY IN PATIENT RECEIVING MARGINAL KIDNEYS. En: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14-19, 2004, Boston, MA; 2004.
158. Kumar MSA, Saeed MI, Heifets M, Parikh MH, Moritz MJ, Kumar A. COMPARISON OF SAFETY AND EFFICACY OF SIROLIMUS (SLR) AND MYCOPHENOLATE MOFETIL (MMF) IN CALCINEURIN INHIBITOR (CI)BASED IMMUNOSUPPRESSION IN CADAVER KIDNEY RECIPIENTS OLDER THAN 60 YEARS. En: *Am J Transplant*; 2005; American Transplant Congress, Seattle; 2005.
159. El-Sabrou R, Butt FK, Delaney VB, Qadir M, Hanson P, Chander P y cols.: SIROLIMUS, MYCOPHENOLATE MOFETIL, AND ANTIBODY INDUCTION: AN EFFECTIVE REGIMEN FOR MARGINAL CADAVER DONOR KIDNEYS. En: *Transplantation*; 2002; XIX International congress of The Transplantation Society, Miami, USA, August 25-30, 2002; 2002.
160. 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.
161. Florman S, Benchimol K, 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.
162. Kahan BD, Dejian L, Schoenberg L, Knight R, Katz S, Van Buren C: OUTCOMES OF 894 RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS TREATED DE NOVO WITH A SIROLIMUS-CYCLOSPORINE COMBINATION AND FOLLOWED FOR 1-8 YEARS. En: *Transplantation*; 2004 July, 27th; XX International Congress of the Transplantation Society; 2004.
163. 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.
164. Mathew TH, Van Buren C, Kahan BD, Butt K, Hariharan S, Zimmerman JJ y cols.: A Comparative Study of Sirolimus Tablet Versus Oral Solution for Prophylaxis of Acute Renal Allograft Rejection. *J Clin Pharmacol* 46 (1): 76-87, 2006.
165. Vincenti F, Cohen DJ. A COMPARATIVE, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE GRAFT FUNCTION IN DE NOVO RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS TREATED WITH REDUCED-DOSE OR STANDARD-DOSE CYCLOSPORINE IN COMBINATION WITH SIROLIMUS AND CORTICOSTEROIDS. En: *Transplantation*; 2002; XIX International con-

- gress of The Transplantation Society, Miami, USA, August 25-30, 2002; 2002. p. 435.
166. Cohen DJ, Muehlbacher F, for the US and European Sirolimus CsA Study Groups Nephrology. A REGIMEN OF SIROLIMUS AND REDUCED-DOSE CYCLOSPORINE RESULTS IN IMPROVED RENAL ALLOGRAFT FUNCTION: COMBINED ANALYSIS OF THE US AND EUROPEAN SIROLIMUS-CYCLOSPORINE TRIALS. En: *Am J Transplant*; 2004; American Transplant Congress, May 14-19, 2004, Boston, MA; 2004.
167. Oberbauer R, Hutchison B, Eris J, Arias M, Claesson K, Mota A y cols.: Health-related quality-of-life outcomes of sirolimus-treated kidney transplant patients after elimination of cyclosporine A: results of a 2- year randomized clinical trial. *Transplantation* 75 (8): 1277-1285, 2003.