



Sirolimus, el primer inhibidor de mTor

J. A. Sánchez-Plumed*, M. González Molina**, Á. Alonso*** y M. Arias****

Servicio de Nefrología. Hospital La Fe* (Valencia), Hospital Carlos Haya** (Málaga), Hospital Juan Canalejo*** (La Coruña) y Hospital Marqués de Valdecilla**** (Santander).

Sirolimus (*Rapamicina*, *Rapamune*®) es un macrólido, producto de la fermentación de un actinomiceto, el *Streptomyces hygroscopicus*, aislado (1975) de una muestra de suelo en Rapa Nui (Isla de Pascua), de estructura similar a tacrolimus (TaC) y a los antibióticos macrólidos¹⁻⁴. Sirolimus (SRL) se estudió inicialmente como antifúngico³ pero en las primeras investigaciones *in vitro* se observó que tenía una potente actividad inmunosupresora⁵. Los primeros ensayos clínicos con SRL en pacientes con trasplante renal se publicaron en 1996⁶; «el estudio empezó el 13 de abril de 1993», y desde su aprobación para uso clínico en Estados Unidos en el año 1999 y en Europa en el año 2000, ha despertado un gran interés en el campo de los trasplantes por su potencia inmunosupresora y sus efectos antiproliferativo y antitumoral⁷.

FARMACOCINÉTICA

1. *Absorción*. SRL se absorbe rápidamente por vía oral. En sujetos sanos con una dosis única la concentración máxima (t_{max}) en sangre se alcanza, aproximadamente, en una hora y en pacientes con trasplante renal en tratamiento continuado en 2 horas¹. Su biodisponibilidad es baja, del 14% aproximadamente, debido a que es metabolizado por la isoenzima 3A4 del citocromo P-450 (P4503A) intestinal y hepática y eliminado, contra gradiente, por la glicoproteína P intestinal (P-gp)^{8,9}. Existe cierta variabilidad entre sujetos e intrasujetos en la farmacocinética de SRL y por ello, se recomienda que se administre uniformemente con o sin alimentos y cuando se utilice en solución debe administrarse con agua o zumo de naranja. No se debe dar con zumo de pomelo, pues altera el metabolismo mediado por la isoenzima CYP3A4¹. Las variaciones interindividuales en los requerimientos de SRL se explican, en

parte, por el impacto de polimorfismos. Los pacientes portadores de los alelos *CYP3A4*1B* y *CYP3A5*1* requieren dosis significativamente mayores para alcanzar concentraciones adecuadas en sangre¹⁰.

2. *Metabolismo*. SRL es un sustrato de las isoenzimas CYP3A4 en hígado e intestino delgado⁸. Se metaboliza mediante O-desmetilación y/o hidroxilación¹, habiéndose identificado en sangre siete metabolitos principales, y algunos de ellos se pueden detectar también en muestras de plasma, heces y orina. SRL es el principal componente en sangre y contribuye en más de un 90% a la actividad inmunosupresora del producto¹.

3. *Excreción*. El 91,1% del SRL se elimina en las heces en unos cinco días y en orina el 2,2%¹.

4. *Farmacocinética en receptores de un trasplante renal*. Todos los datos farmacocinéticos apoyan el tratamiento (tabla I) con una sola dosis al día¹.

Los valores medio de los cocientes sangre total/plasma de SRL fueron 36,4 y 36,8 tras dosis orales únicas y repetidas, respectivamente; lo que indica que se distribuye ampliamente en los elementos formas de la sangre¹. En el ser humano, SRL se une fundamentalmente a la albúmina sérica (97%), a la glicoproteína ácida $\alpha 1$ y a las lipoproteínas¹.

5. *Farmacocinética en poblaciones especiales*: a) Insuficiencia hepática. El aclaramiento plasmático de SRL en función del peso es menor (aproximadamente un 33%) en sujetos con insuficiencia hepática, por ello se recomienda reducir la dosis de mantenimiento una tercera parte en estos pacientes¹. b) Insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal no modifican los niveles en sangre por lo que no es necesario ajustar la dosis^{1,11}.

Tabla I. Farmacocinética de SRL (dosis de 2 y 5 mg) en pacientes con trasplante renal

	Dosis de SRL	
	2 mg	5 mg
T_{max} (horas)	3,01 ± 2,40	1,84 ± 1,30
C_{max} (ng/ml)	12,2 ± 6,2	37,4 ± 21
C_{min} (ng/ml)	8,59 ± 4,01	17,3 ± 7,35
CC _{plasmático} (ml/hora/kg)	182 ± 72	221 ± 143

Correspondencia: Dr. Jaime Sánchez-Plumed
Servicio de Nefrología
Hospital La Fe
Valencia
E-mail: jasanchezp@senefro.org

6. *Niveles.* La $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$, AUC y niveles valle son dosis dependientes. Los niveles valle de SRL se correlacionan significativamente ($r^2 = 0,95$) con el AUC. Pacientes tratados con SRL (solución o tabletas) con una dosis de carga durante tres días consecutivos, alcanzan a las 24 horas de la primera dosis de mantenimiento unos niveles valle en sangre estables¹.

Cuando SRL en solución se administra simultáneamente con ciclosporina Neoral (CsA), la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC aumentan un 116% y 230%, respectivamente. Sin embargo, si se administra cuatro horas después de la CsA, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sólo incrementan el 37 y 80%, respectivamente. La preparación en tabletas produce incrementos de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC mayores. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la CsA no se afecta cuando SRL se administra en voluntarios sanos en dosis única simultáneamente con CsA o cuatro horas después. Sin embargo, con dosis continuadas de CsA y SRL disminuye el aclaramiento de CsA y hay que reducir su dosis. Por estos datos, se recomendó que SRL se administrara cuatro horas después de la CsA.

Pacientes con trasplante renal tratados con SRL y TaC tienen mayor disfunción renal e hipertensión arterial que los tratados con TaC y micofenolato mofetil (MMF), lo que indica que la combinación potencia la nefrotoxicidad de TaC. De hecho, las concentraciones sanguíneas de SRL aumentan con el tiempo después del trasplante cuando se asocia con TaC. Por lo tanto, pueden requerirse dosis inferiores para mantener los niveles terapéuticos¹².

La asociación SRL y MMF eleva más los niveles en sangre de ácido micofenólico (AMF), que la de CsA y MMF. En presencia de CsA hay interacción entre ambos y la absorción intestinal de AMF de «primer paso» disminuye porque la CsA inhibe la actividad de la P-gp y por ello la absorción intestinal del MPA^{13,14}.

MECANISMO DE ACCIÓN

SRL tiene un mecanismo de acción distinto a los inhibidores de la calcineurina (ICN) y antimetabólitos (fig. 1). Actúa sobre la respuesta inmune interfiriendo la transducción de la señal intracelular provocada por la unión de la interleucina-2 (IL-2) a su receptor, deteniendo el ciclo de división de los linfocitos T de la fase G_1 a la $S^4,15$. SRL se une a un receptor intracelular, la proteína de unión FK (FKBP12), formando el complejo SRL- FKBP12, que inhibe la enzima mTOR (diana de la rapamicina) y con ello la activación del complejo ciclina/CDK (quinasas dependientes de ciclinas) y la fosforilización de quinasas ($p70^{S6K}$) necesarias en la regulación

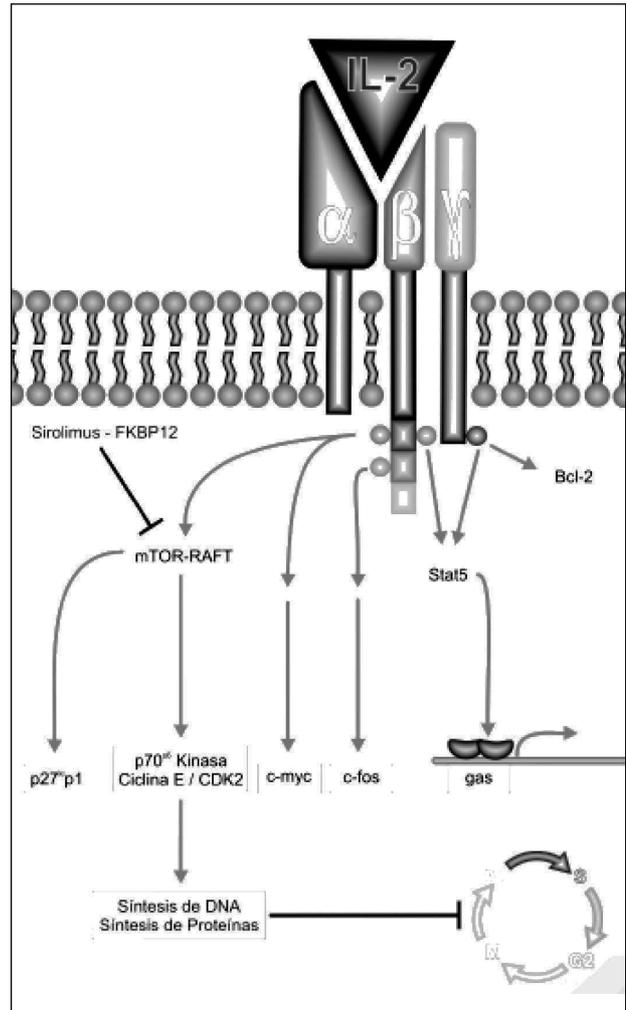


Fig. 1.—SRL inhibe la proteína mTOR que induce la activación de las señales $p70^{S6K}$, de la síntesis de proteínas y del factor inhibidor de la división celular Kip1.

de la progresión del ciclo celular^{1,4,7,9-20}. *In vitro*, inhibe el crecimiento de las células derivadas de la médula ósea, entre ellas los linfocitos B, y en proporción variable de otras líneas celulares (mesenquimal y epitelial). Esta diferencia puede ser reflejo de la capacidad que tienen determinadas líneas celulares para sustituir la pérdida de mTOR en el ciclo de división celular.

En síntesis, el efecto inmunosupresor de SRL es consecuencia de la inhibición de la actividad y proliferación de las células T y B. Actúa, por tanto, sobre la inmunidad celular y humoral²¹. La actividad antiproliferativa de SRL sobre las células del músculo liso vascular²² y su capacidad para reducir el engrosamiento intimal en modelos de daño vascular se

deben a que inhibe el factor del crecimiento de los fibroblastos (bFGF) y el derivado de las plaquetas²³. El hecho de que SRL mantenga la apoptosis provocada por la IL-2 puede ser relevante en el desarrollo de estrategias clínicas para lograr tolerancia en el contexto del trasplante alógeno^{24,25}. En trasplante renal, SRL (tabla II) ha demostrado ser un inmunosupresor potente capaz de prevenir el rechazo agudo en diferentes combinaciones con otros inmunosupresores²⁶⁻³⁴.

SRL, además de ser un potente inmunosupresor tiene efecto:

1. *Antiproliferativo*. La proliferación de las células vasculares es un componente importante de la respuesta inflamatoria crónica asociada a la aterosclerosis y a la enfermedad vascular oclusiva (reestenosis tras stent, vasculopatía del trasplante, etc.)³⁵. Las células que proliferan dentro del tejido aterosclerótico son las del músculo liso vascular, los leucocitos y las células endoteliales³⁶⁻³⁸. En la lesión de la

Tabla II. Incidencia de rechazo agudo, supervivencia del injerto y función renal en pacientes con trasplante renal tratados con SRL

Estudio	Nº de pacientes	R. agudo %	S. Injerto (1 año) %	Creatinina plasmática
301 (USA) ²⁶	719	(1 año)		(1 año)
CsA/Aza/P		31,1	93,8	160 µmol/l
CsA/SRL 2 mg/P		21,8	94,7	171 µmol/l
CsA/SRL 5 mg/P		14,6	92,7	133 µmol/l
302 (Global) ²⁷	576	(6 m)		(6 meses)
CsA/placebo/P		41,5	87,7	155 µmol/l
CsA/SRL 2 mg/P		24,7	89,9	162 µmol/l
CsA/SRL 5 mg/P		19,2	90,9	150 µmol/l
207 ²⁸	82	(1 año)		(1año)
SRL, P, Aza	41	41	98	115 µmol/l
CsA, P, Aza	42	38	90	133 µmol/l
210 ¹³	161	(1 año)		(1 año)
SRL, MMF, P	81	27,4	92,5	128 µmol/l
CsA, MMF, P	80	18,4	89,5	143 µmol/l
29,30				
SRL, IL-2R, P, CsA		(1 año)		(1año)
CsA, IL-2R, P	43	16	93	2 mg/dl
OKT3 o ATGAM,	21	52 ^a	100	1,5 mg/dl
CsA, P		39 ^a	78	1,5 mg/dl
212 ³¹	197	(1 año)		(1 año)
CsA, SRL 2 mg, P	97	18,6	92,8	1,82 mg/dl
1/2 CsA, SRL (10-20 ng/ml), CsA	100	22	95,0	1,38 mg/dl ^a
310 ³²	525	(prerandom)	(todos)	(1 año)
SRL, CsA, P		13,1	89	
Randomización	215			
SRL, CsA, P	215	4,2	95,8	158 µmol/l
SRL, P		9,8 ^a	97,2	142 µmol/l ^a
Flechner SM ²⁶	61	(1 año)	(1 año)	(1 año)
Basi, SRL, MMF, P	31	6,4	96,7	1,32 mg/dl
Basi, CsA, MMF, P	30	16,6	95,4	1,78 mg/dl ^a
Sánchez-Plumed J ³⁴	977	6 meses	6 meses	(6 meses)
TaC, P, SRL 0,5 mg	325	25,2	93	130 µmol/l
TaC, P, SRL 2 mg	325	15,7 ^a	91	132 µmol/l
TaC, P, MMF 1 g	327	22,3	92	131 µmol/l

P: Prednisona. Aza, azatioprina. Basi, basiliximab. IL-2R, anticuerpos contra el receptor de la IL2. OKT3, anticuerpo monoclonal anti CD3. ATGAM, gammaglobulina antitímocito. ^a: con significación estadística.

íntima (más habitual en las arterias carótidas) proliferan en mayor proporción los monocitos y macrófagos y en la capa media las células del músculo liso (más habitual en las arterias coronarias). La proliferación más importante se produce en la primera fase de la lesión³⁹.

La proliferación y emigración celular y el depósito de material extracelular contribuyen en la fisiopatología de la enfermedad obstructiva vascular (aterosclerosis, reestenosis de arterias coronarias tras realizarse angioplastia con balón e implante de un stent, vasculopatía del trasplante «rechazo crónico en órganos trasplantados» y fracasos de injertos de vasos) resultante de la inflamación y de la liberación de citocinas y factores de crecimiento. Por lo tanto, el tratamiento con antiproliferativos como SRL puede ser una alternativa terapéutica en estos desórdenes.

También, se ha comprobado en un modelo experimental de hipercolesterolemia que SRL inhibe la aterogénesis⁴⁰. La acción de SRL puede ser secundaria a un incremento del nivel del inhibidor de CDK p27^{kip1} e inhibición de la fosforilización del pRb dentro de la pared del vaso, bloqueando la actividad de los complejos enzimáticos CDK/ciclina y con ello, la progresión del ciclo celular⁴¹. El papel protector de p27^{kip1} del engrosamiento neointimal ha sido demostrado en ratones hipercolesterolémicos con déficit de apolipoproteína E, en los que la inactivación genética de uno o de los dos alelos de p27^{kip1} acelera la aterogénesis⁴². Sin embargo, *in vivo* la eficacia inhibidora de la formación neointimal después del daño mecánico fue similar en ratones con o sin p27^{kip1}. Por lo tanto, estos hallazgos confirman que SRL posee actividad antiproliferativa y antiemigratoria sugiriendo que podría contribuir al control de las manifestaciones vasculares del rechazo crónico en los trasplantes de órganos, en el control de la reestenosis arterial después de la angioplastia y en las complicaciones cardiovasculares postrasplante⁴³. SRL ha demostrado ser eficaz en la prevención de la lesión vascular coronaria en trasplante cardíaco⁴⁴.

SRL aporta, también, propiedades antiinflamatorias y antifibróticas. A dosis más bajas que las requeridas para la prevención del rechazo agudo, aminora la inflamación intersticial y la fibrosis asociada a la proteinuria en la nefropatía membranosa experimental y en ratas atenúa la fibrosis hepática producida en la ligadura del conducto biliar^{45,46}.

2. *Antitumoral*. El cáncer es una complicación frecuente en pacientes con trasplante de órganos. El aumento de su incidencia se debe, principalmente, al tratamiento inmunosupresor. Concretamente, es la segunda causa de muerte en trasplantados estables (19% de las muertes de enfermos con trasplante

renal a partir del primer año de evolución en el Hospital La Fe). La CsA favorece la progresión de tumores, mientras que SRL inhibe el crecimiento, *in vitro*, de líneas celulares tumorales y tiene actividad antitumoral en modelos murinos. El efecto inmunosupresor y antineoplásico de SRL puede ser por un mecanismo común. SRL inhibe la síntesis de mTOR que está implicada en la síntesis de proteínas inducida por estimulación con mitógenos y en el ciclo de progresión de la división celular al activar la quinasa p70S6 (fig. 1), una enzima muy importante en la regulación de la traducción génica. Por inhibición de mTOR se previene el rechazo agudo del injerto al interferir la proliferación de células T inducido por la IL-2 y al mismo tiempo, se bloquea la generación de un tumor y la progresión de sus metástasis por inhibición de la proliferación de las células tumorales. Cada día hay más datos a favor del efecto antitumoral de SRL.

a) Bases moleculares del efecto antitumoral:

- Induce apoptosis en el linfoma de células B⁴⁷.
- En un modelo murino de inoculación tumoral de una línea celular de carcinoma renal de humanos, que guarda cierta similitud con el curso clínico del carcinoma renal, SRL previno el desarrollo de metástasis pulmonares y prolongó la supervivencia de los receptores por bloqueo del factor de crecimiento del endotelio VEGF y del TGF- β 1, mientras que la CsA favoreció el desarrollo de metástasis pulmonares y redujo la supervivencia⁴⁸.
- Inhibe el desarrollo de metástasis por bloqueo de la angiogénesis⁴⁹. Este efecto se debe a la inhibición de la formación de VEGF.
- SRL y TGF- β cooperan en inhibir la proliferación de células no transformadas y células tumorales a través de la inhibición de la actividad de la CDK2⁵⁰.

b) Datos clínicos:

- Pacientes en monoterapia (tabla III) tratados con SRL tienen menor incidencia de tumores que aquellos que lo toman asociado a CsA⁵¹⁻⁵⁴.
- SRL inhibe la progresión del sarcoma de Kaposi en receptores de un trasplante renal a la vez que proporciona una inmunosupresión efectiva. En la patogénesis del sarcoma de Kaposi se ha implicado al virus del herpes 8 que estimula la expresión de los receptores Flk-1/KDR de las células endoteliales. Además, datos recientes muestran que la quinasa Akt de la vía de estimulación de

mTOR se activa en el sarcoma de Kaposi y que tanto los niveles Flk-1/KDR como de Akt y p70^{S6} están elevados en las células del sarcoma de Kaposi, probablemente por la activación de los receptores VEGF. Un proceso inhibido por SRL⁵⁵⁻⁵⁷.

3. *Tolerancia.* El tratamiento inmunosupresor continuado en pacientes con trasplante de órganos provoca efectos secundarios que incrementan su morbimortalidad. Hoy conocemos que el uso de INC produce un aumento progresivo de la hialinosis arteriolar con estrechamiento de la luz vascular, glomerulosclerosis y daño tubulointersticial, de tal forma que a los diez años el 58,4% de los pacientes presentan lesiones severas de nefropatía crónica del injerto. Por ello, un objetivo fundamental ha sido encontrar fármacos no nefrotóxicos que induzcan tolerancia. En este sentido se diseñó un estudio en enfermos con trasplante renal tratados con inducción con timoglobulina, para producir una depleción de células T perioperatoriamente, e inmunosupresión básica con SRL en monoterapia. Este tratamiento fue

bien tolerado y los pacientes alcanzaron una excelente función renal y una incidencia de rechazo agudo baja⁵⁸.

Experimentalmente, se ha demostrado que una dosis única de SRL (24 mg/kg el sexto día postrasplante) después de administrar suero antilinfocitario y transfusión de médula ósea donante específica, produce tolerancia de injertos de piel en ratones. La tolerancia específica se asoció con quimerismo, cuyo nivel y duración se correlacionaba con la dosis de médula ósea administrada^{59,60}.

Clínicamente, se han realizado ensayos combinando Campath-1H y SRL con resultados preliminares prometedores, aunque con una incidencia relativamente alta (17%) de rechazo agudo humoral inicial. La depleción de los linfocitos T y B ocurre inmediatamente tras la inducción con Campath-1H y aunque se recupera en parte, se mantiene con valores inferiores al basal al año de evolución. La depleción más profunda y prolongada ocurre en los linfocitos CD4. La monoterapia con SRL fue bien tolerada así como el nivel de depleción de los linfocitos CD4, ya que ningún paciente presentó infección sistémica ni enfermedad maligna. Al año sólo se perdió un injerto y no falleció ningún paciente⁶¹.

Tabla III. Incidencia de tumores en pacientes tratados con SRL

Estudio multicéntrico	Número de pacientes	Tumores
301 (USA) y 302 (GLOBAL) <small>26,27</small>	1295	
CsA/placebo/P	130	8,5%
CsA/Aza/P	161	5,5%
CsA/SRL 2 mg/P	511	5,0%
CsA/SRL 5 mg/P	493	8,4%
207 ²⁸	82	
SRL, P, Aza	41	0%
CsA, P, Aza	42	4,7%
210 ¹³	161	
SRL, MMF, P	81	0%
CsA, MMF, P	80	5,0%
Kahan ⁵⁴		
Diversos protocolos en los que se incluye SRL	1.008	3%
310 (32)		
SRL, CsA, P	215	9,3%
SRL, CsA (3 meses), P	215	4,7%
Sánchez-Plumed J ³⁴		
TaC, P, SRL 0,5 mg	325	0%
TaC, P, SRL 2 mg	327	0%
TaC, P, MMF 1 g		

P: Prednisona. Aza: azatioprina.

EFFECTOS SECUNDARIOS

1. *Mielodepresión.* La trombopenia es la complicación hematológica más frecuente en pacientes tratados con SRL. Habitualmente aparece en las primeras cuatro semanas de tratamiento y especialmente en los casos con niveles de SRL en sangre superiores a 16 ng/ml. El primer episodio se resuelve espontáneamente en el 89% de los casos, pero en el 7% hay que reducir la dosis y suspenderlo temporalmente en el 4%.

La leucopenia se presenta en menor proporción y su evolución muestra unas características similares a la trombopenia⁶².

La anemia es habitual en el periodo inicial del tratamiento con SRL, tanto como inmunosupresor inicial de base, como tras la conversión por un ICN⁶³. Se correlaciona con la dosis y concentración en sangre del fármaco^{27,28} y su incidencia aumenta cuando se asocia a MMF^{13,64}. Pacientes tratados con SRL tienen un hematocrito de un 4,9% inferior a los tratados con otros inmunosupresores⁶⁵⁻⁶⁷. Análisis comparativos de los efectos de SRL *versus* MMF en la eritropoyesis en pacientes con trasplante renal han mostrado que la anemia es más frecuente, severa y resistente en los tratados con SRL⁶⁶ y su efecto sobre el descenso de la hemoglobina es independiente de otros factores conocidos como edad, género, infec-

ción y afectación de la función renal⁶⁷. La anemia es arregenerativa, con niveles elevados de ferritina y bajos de hierro sérico⁶⁸.

Los mecanismos por los que SRL produce anemia son:

- Por inhibición de la actividad de la fosfatidilinositol-3-quinasa. A través de esta vía SRL bloquea la actividad de la p70S6 quinasa y consecuentemente la replicación celular de la línea eritroide⁶⁹.
- Por inhibición del factor de crecimiento de la insulina-like (IGF-1) por la vía de la p70⁵⁶ quinasa, implicado en la regulación de la eritropoyesis postrasplante renal⁷⁰.
- Por inhibición de 4E-BP1 (*eukaryotic initiation factor 4E-binding preotein 1*) y en consecuencia del ciclo de división celular eritroide⁷¹.

2. *Retraso de la recuperación de la función del injerto*. SRL no afecta la función glomerular⁷² como los ICN, pero induce cambios histológicos y toxicidad tubular. En el modelo de insuficiencia renal por isquemia⁷³, SRL inhibe la proliferación de las células tubulares renales y favorece su apoptosis. En trasplante renal incrementa la incidencia de función retrasada del injerto⁷⁴ y prolonga su recuperación⁷⁵, sugiriendo que ejerce un efecto tóxico sobre las células epiteliales retrasando su división, aunque ello no tiene un impacto negativo en la función del injerto al año ni en la supervivencia de pacientes o de injertos. Adicionalmente, el tratamiento combinado con ICN puede conducir a una extensión del daño y muerte celular⁷⁶. En consecuencia, la asociación temporal de daño isquémico severo del injerto con dosis elevadas de SRL, no parece ser ideal. Si una dosis baja de SRL o la introducción tardía de su toma en pacientes tratados con inducción con anticuerpos poli o monoclonales, puede mejorar estos efectos está por determinar.

2. *Nefrotoxicidad*. Diversos estudios han confirmado el efecto deletéreo de la combinación de SRL con CsA, especialmente con dosis estándar^{14,26}. La retirada de CsA en pacientes tratados con ambos fármacos produce una mejoría de la función renal a largo plazo⁷⁷ con efectos favorables en la histología del injerto⁷⁸. También, se ha observado que el cambio de SRL por MMF, en pacientes con deterioro de la función renal tratados con SRL/CsA se acompaña de mejoría de la función renal⁷⁹. Datos experimentales sugieren que la combinación de SRL con TaC tiene menos efecto en la reducción del filtrado glomerular y produce menos fibrosis. De los datos clínicos^{80,81} parece observarse que la combinación TaC y SRL se asocia con un ligero incremento de la crea-

tinina, e igualmente se ha comunicado que la eliminación de TaC se acompaña de una disminución de la creatinina³³.

En resumen, SRL es un inmunosupresor con propiedades nefrotóxicas leves-moderadas respecto a los ICN. Los efectos directos de SRL justifican un cierto grado de precaución cuando se usa en inducción en pacientes con riesgo para desarrollar retraso de la función del injerto o cuando se administra para el tratamiento de la nefropatía crónica del injerto.

3. *Proteinuria*. Aunque en ninguno de los estudios realizados con SRL en fase II y III se ha observado una incidencia significativamente mayor de proteinuria respecto al grupo control, recientemente se ha comunicado la presencia de proteinuria en rango nefrótico en más de la mitad de los pacientes con nefropatía crónica del injerto tras la conversión de CsA a SRL^{66,82}. Se señala como posible causa el efecto hemodinámico de la CsA. Este fármaco tiene una potente acción vasoconstrictora y al suspenderlo se produce un aumento del flujo sanguíneo renal y de la presión intraglomerular que favorecen la proteinuria⁸². Por otro lado, se ha observado la presencia de glomeruloesclerosis segmentaria y focal en un tercio de los pacientes biopsiados tras la aparición de proteinuria postconversión⁶⁶. Queda pendiente de determinar si las lesiones de esclerosis en estos pacientes son consecuencia de la historia natural de la nefropatía crónica del injerto.

4. *Glomerulonefritis*. Se han descrito cuatro casos de glomerulonefritis, confirmada con biopsia, en receptores de trasplante renal tras la conversión de un ICN a SRL. Tras la reintroducción del ICN, se observó una estabilización de la función renal, regresión de la proteinuria y en dos pacientes desaparecieron las lesiones de glomerulonefritis⁸³.

5. *Microangiopatía trombótica (MAT)*. El tratamiento con SRL puede provocar MAT. La mayoría de los casos descritos en pacientes tratados con SRL y un ICN^{27,84,85}. En un estudio de pacientes incluidos en la USRDS se analiza la incidencia, momento de aparición y factores de riesgo de la MAT en 15.870 pacientes con trasplante renal realizados desde enero de 1998 a julio del 2000 y se identifica a SRL como un factor de riesgo de MAT. Dado que en el estudio parte de la inmunosupresión al alta hospitalaria y no señala si los pacientes habían recibido previamente un ICN y fueron convertidos a SRL, los resultados se deben interpretar con precaución⁸⁶. No obstante, en dos publicaciones recientes^{87,88} se presentan tres casos de MAT confirmada con biopsia renal en pacientes tratados con SRL que no recibieron ICN. En nuestra experiencia, en el Hospital Universitario La Fe, hemos observado una MAT confir-

mada con biopsia, en un caso postconversión de CsA a SRL por nefropatía crónica del injerto, que mejoró tras la retirada de SRL.

6. *Hipopotasemia e hipofosfatemia.* SRL produce hipopotasemia e hipofosfatemia por disfunción tubular. La hipopotasemia ocurre más frecuentemente durante los tres meses iniciales y se corrige fácilmente con suplementos de potasio. La incidencia varía del 8% al 27% de los casos y se caracteriza por un incremento de la excreción de potasio en presencia de hipopotasemia con un gradiente trans-tubular de potasio elevado^{89,90}.

Los pacientes tratados con SRL tienen una disminución de la reabsorción tubular de fosfatos⁹⁰.

7. *Edema y angioedema.* El edema crónico definido como edema de más de un mes de duración, resistente a diuréticos, y sin causa local, renal o cardíaca es otra de las complicaciones de SRL. Habitualmente se localiza en extremidades inferiores, pero también pueden estar presente en brazos y párpados; es blando, no inflamatorio y puede aparecer como exacerbación de edema previo. Su aparición puede ser precoz (se desarrolla durante el primer mes de tratamiento) o tardío (después de dos meses de tratamiento). Puede ser asimétrico y en las mujeres se presenta en uno de los miembros superiores y en la mama homolateral. Suele aparecer tras un traumatismo local, enfermedad inflamatoria o infección local. Desaparece o mejora con la supresión de SRL y sólo en casos excepcionales persiste tras la retirada del fármaco⁹¹⁻⁹³. La frecuencia de edema crónico secundario a SRL es variable y hay autores que lo estiman en el 55% de los casos⁹¹. Entre los mecanismos que pueden facilitararlo se encuentran la inhibición del crecimiento de las células del músculo liso y la reducción de la producción del factor de crecimiento endotelial que alteran la presión sanguínea y la permeabilidad vascular local, facilitando la aparición de edema. SRL, también, promueve la liberación de prostaciclina que producen vasodilatación que incrementa las posibilidades de desarrollar edema^{47,94}. Dos pacientes con psoriasis, tratados con SRL, presentaron edema periférico junto a un síndrome de hipermeabilidad capilar generalizada⁹⁵.

También, el angioedema definido como edema subcutáneo que se resuelve en menos de cuatro días es otra complicación debida a SRL⁹⁴. La frecuencia puede ser hasta del 15% y la localización más frecuente es la cara y en menor proporción en lengua, labios, paladar y cuello. Un porcentaje elevado de estos pacientes tomaban inhibidores de la enzima de conversión (IECAs) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII) y los casos no asociados con esta medicación ocurrieron tras ejer-

cicio físico o con la toma de nueces o mango^{91,96}. Se ha especulado, que el mecanismo del edema en la lengua es el resultado de un incremento de prostaglandinas que produce una vasodilatación inadecuada con hiperpermeabilidad de la pared vascular⁹⁹. Este efecto puede ser potenciado con el tratamiento con IECA por su acción sobre el sistema kalikreína-kinina⁹⁷.

8. *Linfocele.* Los pacientes tratados con SRL tienen mayor incidencia de linfocele (8-20%) que los que reciben otros inmunosupresores^{26,98}. Factores de riesgo son la obesidad (BMI > 30 kg/m²) y la presencia de episodios de rechazo agudo. La retirada precoz de esteroides (a cinco días) reduce la incidencia de linfocele (1,3%).

9. *Cicatrización de la herida quirúrgica.* El tratamiento con SRL y la obesidad son factores de riesgo independientes para presentar complicaciones de la herida quirúrgica. Por ello, se recomienda evitar el tratamiento con SRL en el postoperatorio inmediato en pacientes obesos⁹⁸.

10. *Neumonitis.* La toxicidad pulmonar asociada a SRL representa un espectro de síndromes clínico-patológicos que se caracterizan por disnea, tos, fiebre, astenia y hemoptisis e histológicamente por la presencia de bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), neumonitis intersticial, fibrosis focal o hemorragia alveolar. Aunque las manifestaciones clínicas habituales de la neumonitis pueden presentarse después de los 12 meses, lo habitual es que aparezcan antes de los seis meses o entre los 6-12 meses después de haber iniciado el tratamiento con SRL y se expresan con tos seca, ocasionalmente expectoración hemoptoica, disnea, astenia, y en ocasiones fiebre y pérdida de peso. La forma de presentación varía desde insidiosa a fulminante con una mejoría clínica y radiológica rápida y resolución completa en unos tres meses tras la retirada de SRL, aunque hay casos aislados de resolución más tardía. No se conoce con exactitud cuál es la frecuencia de su presentación. El diagnóstico diferencial debe realizarse con infecciones oportunistas, especialmente citomegalovirus, pneumocistis carinii, legionella, mycoplasma pneumoniae, nocardia, cryptococo, tuberculosis y adenovirus. En el lavado broncoalveolar se encuentran linfocitos (con predominio de T CD4), macrófagos y siderófagos.

La biopsia transbronquial muestra los rasgos sugestivos de neumonitis intersticial crónica y/o bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO), sin evidencia de células tumorales, granulomas o enfermedad infecciosa. La función pulmonar revela un patrón restrictivo leve-moderado con descenso de la capacidad de difusión.

El mecanismo patogénico de la toxicidad pulmonar inducida por SRL no se conoce. Se especula que está mediada por células T y la hipersensibilidad retardada puede ser un mecanismo patogénico alternativo. La exposición repetida de SRL en el pulmón conduce a la activación de las células Th1, liberación de citocinas Th1, reclutamiento y activación de macrófagos y de otras células inflamatorias. Apoyan esta hipótesis la presencia de alveolitis (con moderada-importante linfocitosis alveolar) y el predominio de células CD4 (medido por citometría de flujo) en el BAL.

El tratamiento consiste en la discontinuación o reducción importante de la dosis de SRL, asociado o no con corticoides. Aunque el posible beneficio de dosis altas de esteroides es incierto, si se ha constatado que pacientes que desarrollan síntomas moderados-severos con un predominio de alveolitis linfocítica o neumonitis intersticial, pueden mejorar con dosis altas de esteroides^{15, 99-105}.

11. *Niveles de testosterona.* Los pacientes tratados con SRL presentan niveles de testosterona más bajos que los que reciben tratamiento inmunosupresor con otros fármacos y que la población general¹⁰⁶. De momento, se desconoce su efecto sobre la función sexual.

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA POR POLIOMAVIRUS BK (NBK)

El tratamiento con SRL se asocia con una reducción marcada de infecciones virales, fundamentalmente citomegalovirus y VBK⁵⁴. Recientemente, se ha sido publicada una evolución favorable de la NBK en pacientes tratados con TaC y MMF al convertirlos en SRL y dosis bajas de esteroides. Se produjo la desaparición de células decoy en orina, de la viremia y una mejoría de la función renal sin que los pacientes desarrollaran ningún episodio de rechazo agudo¹⁰⁷. Según estos autores, la desaparición de la viremia BK tras la conversión a SRL-prednisona puede ser el resultado de varios factores:

- Restitución de la inmunidad mediada por las células T tras la supresión de TaC y MMF, que puede evitar la replicación viral.
- Descenso de la permisividad del virus en ausencia del daño secundario a la toxicidad crónica de los ICN.
- SRL inhibe la proliferación neointimal y de las células de músculo liso y puede descender la fibrogénesis después del comienzo del daño.
- Es posible que SRL tenga actividad anti virus BK, como se ha demostrado con otros virus¹⁰⁸.

CONCLUSIONES

SRL es un macrólido liposoluble de estructura similar a TaC. Actúa sobre la respuesta inmune interfiriendo la transducción de la señal intracelular provocada por la unión de la IL-2 a su receptor, induciendo la detención del ciclo de las células T en la transición de la fase G₁ a la S. SRL facilita la apoptosis y actúa sinérgicamente con el bloqueo de la señal co-estimuladora en la reducción del número de linfocitos T alorreactivos.

La C_{máx}, t_{máx}, AUC y niveles valle de SRL son dosis dependientes y sus niveles valle tienen una buena correlación (r² = 0,95) con el AUC. Cuando se administra simultáneamente con CsA, la C_{máx} y el AUC se incrementan, pero sólo lo hacen ligeramente si la toma es cuatro horas después de la CsA. Los datos actuales no han mostrado interacción de TaC y SRL. Cuando se utiliza la combinación SRL y MMF, los niveles de AMF son más altos, que en los casos de CsA y MMF.

SRL, además de su potente acción inmunosupresora, presenta una actividad antiproliferativa y anti-migratoria, y su eficacia protectora de la pared vascular ha sido demostrada en varios modelos animales de daño inducido por catéter y en estudios clínicos en la prevención de la recidiva de la reestenosis coronaria tras dilatación con stent y en la prevención de la arteriopatía del trasplante cardíaco. También, se ha comprobado que inhibe la aterogénesis en un modelo experimental de hipercolesterolemia. Este efecto puede ser debido a un incremento del nivel del inhibidor del CDK p27^{kip1} e inhibición de la fosforilización del pRb dentro de la pared del vaso, bloqueando la actividad de los complejos enzimáticos CDK/ciclina impidiendo la progresión del ciclo celular.

SRL disminuye el riesgo de cáncer y el crecimiento de tumores ya establecido, a la vez que proporciona una inmunosupresión efectiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Rapamune[®] (sirolimus) Ficha Técnica Autorizada (EMA) Sep 03.
- Kelly PA, Gruber SA, Behbod F, Kahan BD: Sirolimus, a new, potent immunosuppressive agent. *Pharmacotherapy* 17: 1148-1156, 1997.
- Sehgal SN, Baker H, Vezina C: Rapamycin (AY-22.989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot* 28: 727-732, 1975.
- Morris RE: Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monit* 17: 564-569, 1995.
- Martell RR, Klicius J, Galet S: Inhibition of the immune response by Rapamycin, a new antifungal antibiotic. *Can J Physiol Pharmacol* 55: 48-51, 1977.

6. Murgia 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: 209-216, 1996.
7. Shih-Chieh J Cheuh and Bary D Kahan: Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transplant International* 18: 261-277, 2005.
8. Lampen A, Zhang Y, Hackbarth I, Benet LZ, Sewing KF, Christians U: Metabolism and transport of the macrolide immunosuppressant sirolimus in the small intestine. *J Pharmacol Exp Ther* 285: 1104-1112, 1998.
9. Crowe A, Lemaire M: *In vitro* and *in situ* absorption of SDZ-RAD using a human intestinal cell line (Caco-2) and a single pass perfusion model in rats: comparison with Rapamycin. *Pharm Res* 15: 1666-1672, 1998.
10. Anglicheau D, Le Corre D, Lechaton S, Laurent-Puig P, Kreis H, Beaune P, Legendre C, Thervet E: Consequences of genetic polymorphisms for sirolimus requirements after renal. *Am J Transplant* 5: 595-603, 2005.
11. Zimmerman JJ, Kahan BD: Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients alter multiple oral dose administration. *J Clin Pharmacol* 37: 405-415, 1997.
12. 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, 2002.
13. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramer L, Squifflet JP, Abramowicz D, Campistol JM, Morales JM, Grinyo JM, Mourad G, Berthoux FC, Brattstrom C, Lebranchu Y, Vialtel P: Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 9: 1252-1260, 2000.
14. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin CH, Feng J, Krishnamurthi V, Mastonianni B, Savas K, Cook DJ, Novick AC: Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 74: 1070-1076, 2002.
15. Sehgal SN, Camargo JS, Scarola JA, Maida BT: Rapamycin (sirolimus, rapamune). *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4: 482-487, 1995.
16. Flanagan WM, Crabtree GR: Rapamycin inhibits p34cdc2 expression and arrests T lymphocyte proliferation at the G₁/S transition. *Ann NY Acad Sci* 696: 31-37, 1993.
17. Kuo CJ, Cheng J, Fiorentino DF, Flanagan WM, Blenis J, Crabtree GR: Rapamycin selectively inhibits interleukin-2 activation of p70 S6 protein kinase. *Nature* 358: 70-73, 1992.
18. Jayaraman T, Marks AR: Rapamycin-FKBP12 blocks proliferation, induces differentiation, and inhibits cdc2kinase activity in a myogenic cell line. *J Biol Chem* 268: 25385-25388, 1993.
19. Lorenz MC, Heitman J: TOR mutations confer rapamycin resistance by preventing interaction with FKBP12-rapamycin. *J Biol Chem* 270: 27531-27537, 1995.
20. Zheng XF, Fiorentino D, Chen J, Crabtree GR, Schreiber SL: TOR kinase domains are required for two distinct functions, only one of which is inhibited by Rapamycin. *Cell* 82: 121-130, 1995.
21. Morice WG, Brunn GJ, Wiederrecht G, Siekierka JJ, Abraham RT: Rapamycin induced inhibition of p34cdc2 kinase activation is associated with G₁/S-phase, growth arrest in T lymphocytes. *J Biol Chem* 268: 3734-3738, 1993.
22. Kuypers DRJ: Benefit-risk assessment of sirolimus in renal transplantation. *Drug Safety* 28: 153-181, 2005.
23. Marks AR: Rapamycin, signaling in vascular smooth muscle. *Transplant Proc* 35 Suppl. 3^a: 231S-233S, 2003.
24. Stepkowski SM: Preclinical results of sirolimus treatment in transplant models. *Transplant Proc* 35 Suppl. 3^a: 219S-226S, 2003.
25. Kirken RA, Wang YL: Molecular actions of sirolimus and mTOR. *Transplant Proc* 35 Suppl. 3A: 227S-230S, 2003.
26. González J, Harris T, Childs G, Prystowsky MB: Rapamycin blocks IL-2 driven T cell cycle progression while preserving T cell survival. *Blood Cells Mol Dis* 3: 572-585, 2001.
27. Kahan BD: Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 356: 194-202, 2000.
28. MacDonald AS, Rapamune Global Study Group: 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: 271-280, 2001.
29. Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramer L, Brattstrom C, Charpentier B, for the Sirolimus European Renal Transplant Study Group: Sirolimus (Rapamycin)-based therapy in human renal transplantation. *Transplantation* 67: 1036-1042, 1999.
30. Hong JC, Kahan BD: Use of anti-CD25 monoclonal antibody in combination with rapamycin to eliminate cyclosporine treatment during the induction phase of immunosuppression. *Transplantation* 68: 701-704, 1999.
31. 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: 1320-1328, 2001.
32. Gonwa TA, Hrick DE, Brinker K, Grinyo JM, Schena FP, for the Sirolimus renal Function Study Group: Improved renal function in sirolimus-treated renal transplant patients alter early cyclosporine elimination. *Transplantation* 74: 1560-1567, 2002.
33. Johnson RWG, 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: 777-786, 2001.
34. Grinyo JM, Campistol JM, Paul J, García Martínez J, Arias M, Morales JM, Prats D, Cabrera J: Pilot randomized study of early tacrolimus withdrawal from a regimen with sirolimus plus tacrolimus in kidney transplantation. *Am J Transplant* 8: 1308-1314, 2004.
35. Sánchez-Plumed J, Pereira P, Lauzurica R, Arias M, Escuin F, Del Castillo D, Anaya F, Solá R, Ortuño J, Franco A, Valdés F, Capdevila L, Pallardó LM, Morales JM, González-Molina M: Multicéntrico. 8º Congreso Societat Catalana de Transplantament. Barcelona 8-9 de febrero 2005.
36. Dzau VJ, Braun-Dullaeus RC, Sedding DG: Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies. *Nature Med* 8: 1249-1256, 2002.
37. Katsuda S, Coltrera MD, Ross R, Gown AM: Human atherosclerosis. IV. Immunocytochemical analysis of activation and proliferation in lesions of young adults. *Am J Pathol* 142: 187-1793, 1993.
38. O'Brien ER, Alpers CE, Stewart DK, Ferguson M, Tran N, Gordon D, Benditt EP, Hinohara T, Simpson JB, Schwartz SM: Proliferation in primary and restenotic coronary atherosclerotic tissue. Implications for antiproliferative therapy. *Circ Res* 73: 223-231, 1993.
39. Rekhter MD, Gordon D: Active proliferation of different cell types including lymphocytes, in human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 147: 668-677, 1995.
40. Veinot JP, Ma X, Jelley J, O'Brien ER: Preliminary clinical experience with the pullback atherectomy catheter and the study proliferation in coronary plaques. *Can J Cardiol* 14: 1457-1463, 1998.

40. Castro C, Campistol JM, Sancho D, Sánchez-Madrid F, Casals E, Andrés V: Rapamycin attenuates atherosclerosis induced by dietary cholesterol in apolipoprotein-deficient mice through a p27Kip1-independent pathway. *Atherosclerosis* 172 (1): 31-38, 2004.
41. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, Chesebro J, Fallon J, Fuster V, Marks A, Badimón JJ: Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 99: 2164-2170, 1999.
42. Díez-Juan A, Andrés V: The growth suppressor p27(Kip1) protects against diet-induced atherosclerosis. *FASEB J*. 15: 1989-1995, 2001.
43. Morris RE, Cao W, Huang X, Gregory CR, Billingham ME, Rowan R, Shortouse RA: Rapamycin (sirolimus) inhibits vascular smooth-muscle cell DNA synthesis in vitro and suppresses narrowing in arterial allografts and in balloon-injured carotid arteries: evidence that rapamycin antagonizes growth factor action on immune and nonimmune cells. *Transplant Proc* 27: 430-431, 1995.
44. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Rourke, Driscoll G y cols.: Sirolimus in De Novo Heart Transplant Recipients Reduces Acute Rejection and Prevents Coronary Artery Disease at 2 Years. A Randomized Clinical Trial. *Circulation* 110 (17): 2694-2700, 2004.
45. Bonegio RG, Fuhro R, Wang Z, Valeri CR, Andry Carga, Salant DJ, Lieberthal W: Rapamycin ameliorates proteinuria-associated tubulointerstitial inflammation and fibrosis in experimental membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16: 2063-2072, 2005.
46. Biecker E, De Gottardi A, Neef M, Unternahrer M, Schneider V, Lederemann, Sagesser H, Shaw S, Reichen J: 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, 052-061, 2005.
47. Muthukkumar S, Armes TM, Bondada S: Rapamycin, a potent immunosuppressive drug, causes programmed cell death in B lymphom cells. *Transplantation* 60: 364-370, 1995.
48. Luan FL, Ding R, Sharma VK, Chon WJ, Lagman M, Suthanthiran M: Rapamycin is an effective inhibitor of human renal cancer metastasis. *Kidney Int* 63: 917-926, 2003.
49. Guba M, Breitenbuch PV, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, Bruns CJ, Zuelke C, Farkas S, Antuber M, Jauch KW, Geissler E: Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nature Med* 8: 128-135, 2002.
50. Law BK, Chytil A, Dumont N, Hamilton EG, Waltner-Law ME, Aakre ME, Covington C, Moses HL: Rapamycin potentiates transforming growth factor beta-induced growth arrest in nontransformed, oncogene-transformed, and human cancer cells. *Mol Cell Biol* 22: 8184-8198, 2002.
51. Morales JM, Andrés A, Arias M, Campistol JM, García J, Grinyó JM, Gutiérrez Colón JA, Prats D: Enfermedad tumoral en receptores de trasplante renal que reciben sirolimus (SRL) (Rapamune) como terapia de mantenimiento: seguimiento a 2 años de 5 estudios multicéntricos. XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Bilbao, Abstract 264, 2002.
52. Charpentier B, Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson Km Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattstrom C: Bicentre hospital experience with sirolimus-based therapy in human renal transplantation: Sirolimus Renal Transplant Study. *Transplant Proc* 35 (Supl.): 58S-61S, 2003.
53. Morales JM, Campistol JM, Kreis H, MouradG, Eris J, Schena FP, Grinyo JM, Nanni G, Andrés A, Castaig N, Brault Y, Burke JT: Sirolimus-based therapy with or without cyclosporine: long-term follow-up in renal transplant patients. *Transplant Proc* 37: 693-696, 2005.
54. Kahan BD, Knight R, Schoenberg L, Pobielski J, Kerman RH, Mahalati K, Yakupoglu Y, Aki FT, Katz S, Van Buren CT: Ten years of sirolimus therapy for human renal transplantation: The University of Texas at Houston experience. *Transplant Proc* 35: 25S-34S, 2003.
55. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggioro G, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G: Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 352: 1371-1373, 2005.
56. Campistol JM, Gutiérrez Dalmáu A, Torregrosa JV: Conversión to sirolimus: a successful treatment for post-transplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 77: 760-762, 2004.
57. Zmonarski SC, Boratynska M, Rabczynski J, Kazimierzczak K, Klinger M: Regression of Kaposi's sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment. *Transplant Proc* 37: 964-966, 2005.
58. Swanson SJ, Hale DA, Mannon RB, Kleiner DE, Cendales LC, Chamberlain CE, Pollo SM, Harlan DM, Kira AD: Kidney transplantation with rabbit antithymocyte globulin induction and sirolimus monotherapy. *Lancet* 360: 1662-1664, 2002.
59. Hale DA, Gottschalk R, Maki T, Monaco AP: Determination of an improved sirolimus (rapamycin)-based regimen for induction of allograft tolerance in mice treated with antilymphocyte serum and donor-specific bone marrow. *Transplantation* 65: 473-479, 1998.
60. Anam K, Akpınar E, Craighead N, Black AT, Hale DA: Targeted T-Cell Depletion or CD154 Blockade Generates Mixed Hemopoietic Chimerism and Donor-Specific Tolerance in Mice Treated with Sirolimus and Donor Bone Marrow. *Transplantation* 78: 1290-1298, 2004.
61. Knechtle SJ, Pirsch JD, Fechner JH, Becker BN, Friedl A, Colvin RB, Lebeck LK, Chin LT, Becker YT, Odorico JS, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Hamawy MM, Hu H, Bloom DD, Sollinger HW: *Am J Transplant* 3: 722-730, 2003.
62. Hong JC, Kahan BD: Sirolimus-induced thrombocytopenia and leukopenia in renal transplant recipients: risk factors, incidence, progression, and management. *Transplantation* 69: 2085-2090, 2000.
63. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM: Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 4: 1869-1875, 2004.
64. Winkelmayr WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandraker A: Pharmacoeconomics of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 15: 1347-1352, 2004.
65. Pareek R, Xiao S, Mian A, Kamra D, Lee J, Ahmed Z: Is the incidence of anemia higher in renal transplant patients on Mycophenolate Mofetil? *J Am Soc Nephrol*. Renal Week 2003. San Diego, November 12-17, 2003.
66. Augustine JJ, Knauss TC, Schulak JA, Bodziak KA, Siegel C, Hricik DE: Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 4: 2001-2006, 2004.
67. Morelon B, Kreis H: Sirolimus therapy without calcineurin inhibitors: necker hospital 8-year experience. *Transplant Proc* 35 Supl. 3A: 52S-57S, 2003.
68. Jaster R, Bittorf T, Klinken SP, Brock J: Inhibition of proliferation but not erythroid differentiation of J2E cells by rapamycin. *Biochem Pharmacol* 51: 1181-1185, 1996.
69. Morrone LF, Di Paolo S, Logoluso F, Schena A, Stallone G, Giorgino F, Schena FP: Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythropoiesis in kidney transplant

- recipients: role of growth factors and cytokines. *Transplantation* 64: 913-918, 1997.
70. Panwalkar A, Verstovsek S, Giles FJ: Mamalian target of rapamycin inhibition as therapy for hematologic malignancies. *Cancer* 100: 657-666, 2005.
 71. Uddin S, Kottegoda S, Stigger D, Platanias LC, Wickrema A: Activation of the Akt/FKHRL1 pathway mediates the antiapoptotic effects of erythropoietin in primary human erythroid progenitors. *Biochem Biophys Res Commun* 275: 16-19, 2000.
 72. Thlivieris JA, Yatscoff RW: Effect of rapamycin on morphological and functional parameters in the kidney of the rabbit. *Transplantation* 59: 427-429, 1995.
 73. Lieberthal W, Fuhro R, Andry C, Rennke H, Abernathy VE, Koh JS, Valeri R, Levine JS: Rapamycin impairs recovery from acute renal failure: role of cell-cycle arrest and apoptosis of tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 281: F693-F706, 2001.
 74. Smith KD, Wrenshall LE, Nicosia RF, Pichler R, Marsh CL, Alpers CE, Polissar N, Davis CL: Delayed graft function and cast nephropathy associated with tacrolimus plus rapamycin use. *J Am Soc Nephrol* 14: 1037-1045, 2003.
 75. McTaggart RA, Tomlanovich SJ, Bostrom A, Roberts JP, Feng S: Comparison of outcomes after delayed graft function: sirolimus-based versus other calcineurin-inhibitor sparing induction immunosuppression regimens. *Transplantation* 78: 475-480, 2004.
 76. Lawsin L, Light JA: Severe acute renal failure alter exposure to sirolimus-tacrolimus in two living donor kidney recipients. *Transplantation* 75: 157-160, 2003.
 77. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, Mathew T, Daloz P, Schena FP, Burke JT, Brault Y, Gioud-Paquet M, Scarola JA, Enhilan JF: Rapamune Maintenance Regimen Trial. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 15: 809-817, 2004.
 78. Ruiz JC, Campistol JM, Grinyo JM, Mota A, Prats D, Gutiérrez JA, Henriques AC, Pinto JR, García J, Morales JM, Gómez JM, Arias M: Early cyclosporine a withdrawal in kidney-transplant recipients receiving sirolimus prevents progression of chronic pathologic allograft lesions. *Transplantation* 78:1312-1318, 2004.
 79. Kaplan B, Schold J, Srinivas T, Comer K, Foley DP, Patton P, Howard, Meier-Kriesche HU: Effect of sirolimus withdrawal in patients with deteriorating renal function. *Am J Transplant* 4: 1709-1712, 2004.
 80. Gionwa T, Méndez R, Yang HC, Weinstein S, Jensik S, Steinberg S for the Prograf Study Group: Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. *Transplantation* 75: 1213-1220, 2003.
 81. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, Nicolas M, Ruiz P, Rosen A, Miller J: A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (neoral) and sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation* 77: 252-258, 2004.
 82. Taurina A, Campistol JM, Piera C, Campos B, Oppenheimer F: Cambios hemodinámicas glomerulares en pacientes trasplantados renales con nefropatía crónica del trasplante tras la conversión de ciclosporina a rapamicina. Congreso de la Sociedad Española de Nefrología Abstract 314, 2004.
 83. Ditttrich E, Schmaldienst S, Soleiman A, Horl WH, Pohanka E: Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. *Transpl Int* 17: 215-220, 2004.
 84. Robson M, Cote I, Abbs I, Koffman G, Goldsmith D: Thrombotic microangiopathy with sirolimus-based immunosuppression potentiation of calcineurin-inhibitor-induced endothelial damage? *Am J Transplant* 3: 324-327, 2003.
 85. Saikali JA, Troung LD, Suki WN: Sirolimus may promote thrombotic microangiopathy. *Am J Transplant* 3: 229-230, 2003.
 86. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC: Thrombotic microangiopathy alter renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 42: 1058-1068, 2003.
 87. Barone GW, Gurley BJ, Abul-Ezz SR, Gökden N: Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 42: 202-206, 2003.
 88. Crew RJ, Radhakrishnan J, Cohen DJ, Stern L, Goldstein M, Hardy M, D'Agati VD, Markowitz GS: De novo thrombotic microangiopathy following treatment with sirolimus: report of two cases. *Nephrol Dial Transplant* 20: 203-209, 2005.
 89. Morales JM, Andrés A, Domínguez-Gil B, Sierra MP, Arenas J, Delgado M, Casal MC, Rodicio L: Tubular function in patients with hypokalemia induced by sirolimus after renal transplantation. *Transplant Proc* 35 (3 Supl.): 154S-156S, 2003.
 90. Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andrés A, Arenas J, Negre E, Burke JT, Groth CG: Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2(5): 436-42, 2002.
 91. Mahé E, Morelon E, Lechaton S, Sang KH, Mansouri R, Ducasse MF, Mamzer-Bruneel MF, De Prost Y, Kreis H, Bode-mer C: Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation* 79: 476-482, 2005.
 92. Peddi VR, Jensil S, Pescovitz M, Pirsch J, Adler SH, Thistlethwaite JR, Vincenti F, Cohen DJ: An open-label, pilot study evaluating the safety and efficacy of converting from calcineurin inhibitors to sirolimus in established renal allograft recipients with moderate renal insufficiency. *Clin Transplant* 19: 130-136, 2005.
 93. Mohaupt MG, Vogt B, Frey FJ: Sirolimus-associated eyelid edema in kidney transplant recipients. *Transplantation* 72: 162-164, 2001.
 94. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE: SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 349: 1315-1323, 2003.
 95. Kaplan MJ, Ellis CN, Bata-Csorgo Z, Kaplan RS, Endres JL, Fox DA: Systemic toxicity following administration of sirolimus (formerly rapamycin) for psoriasis: association of capillary leak syndrome with apoptosis of lesional lymphocytes. *Arch Dermatol* 135: 553-557, 1999.
 96. Stallone G, Infante B, Di Paolo S, Schena A, Grandalino G, Gesualdo, Schena FP: Sirolimus and angiotensin-converting enzyme inhibitors together induce tongue oedema in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2906-2908, 2004.
 97. Tschope C, Schultheiss HP, Walter T: Multiple interactions between the renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems: role of ACE inhibition and AT1 receptro blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 39: 478-487, 2002.
 98. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, Kremers WK, Stegall MD: Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 77: 1555-1561, 2004.
 99. Epler GR: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features. *Chest* 102: 2-6, 1992.

100. Singer SJ, Tiernan R, Sullivan EJ: Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 343: 1815-1816, 2000.
101. Morelon E, Stern M, Israel-Biet D, Correas JM, Danel CI, Mamzer-Bruneel MF, Peraldi MN, Kreis H: Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 72: 787-790, 2001.
102. Digon BJ 3rd, Rother KI, Hirshberg B, Harlan DM: Sirolimus-induced interstitial pneumonitis in an islet transplant recipient. *Diabetes Care* 26: 3191, 2003.
103. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, Ross DJ, Gritsch HA, Kendrick EA, Singer J, Shah T, Wilkinson AH: Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 77: 1215-1220, 2004.
104. Haydar AA, Denton M, West A, Rees J, Goldsmith DJ: Sirolimus-induced pneumonitis: three cases and a review of the literature. *Am J Transplant* 4: 137-139, 2004.
105. Vlahakis Nicholas E, Rickman Otis B, Morgenthaler T: Sirolimus-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Mayo Clinic Proc* 79: 541-545, 2004.
106. Fritsche L, Budde K, Dragun D, Einecke G, Diekmann F, Neumayer H-H: Testosterona concentrations and sirolimus in male renal transplant patients. *Am J Transplant* 4: 130-131, 2004.
107. Wali RK, Drachenberg C, Hirsch HH, Papadimitriou J, Nahar A, Mohanlal V, Brisco MA, Bartlett ST, Weir MR, Ramos E: BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 78: 1069-1073, 2004.
108. Roy J, Paquette JS, Fortin JF, Tremblay MJ: The immunosuppressant rapamycin represses human immunodeficiency virus type I replication. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 3447-3455, 2002.