

Sirolimus (1ª parte)

J.A. Sánchez-Plumed, I. Beneyto

El sirolimus (rapamicina, Rapamune®) es un macrólido, producto de la fermentación de un actinomiceto, el *Streptomyces hygroscopicus*, aislado (1975) originalmente de una muestra del suelo en Rapa Nui (isla de Pascua), cuya estructura es similar al tacrolimus y a los antibióticos macrólidos [1-4]. La fórmula química del sirolimus es $C_{51}H_{79}NO_{13}$ y su peso molecular es de 914,2 [1]. Es insoluble en agua (hidrofóbico), pero altamente soluble en soluciones oleosas y en lípidos (lipofílico) [3,5]. El sirolimus se estudió inicialmente como antifúngico [2,4], pero en las primeras investigaciones *in vitro* se observó que tenía una potente actividad inmunosupresora [6], lo que motivó nuevos estudios, de tal forma que en 1991 ya se había demostrado su actividad inmunosupresora en modelos animales [7-11]. Los primeros ensayos clínicos con sirolimus en pacientes con trasplante renal se publicaron en 1996 [12].

Mecanismo de acción

El sirolimus presenta un mecanismo de acción diferente al resto de los inmuno-

supresores, bloqueando la proliferación celular sin inhibir la actividad fosfatasa de la calcineurina. Actúa sobre la respuesta inmune interfiriendo la transducción de la señal intracelular que provoca la unión de la interleucina-2 (IL-2) a su receptor y hace detener el ciclo de las células T en la transición desde la fase G₁ a la fase S; así, inhibe la proliferación de las células T [5,13-15]. El sirolimus (rapamicina) se une a un receptor intracelular, la proteína de unión al FK (FKBP12), y forma el complejo rapamicina-FKBP12, el cual impide a través de la inhibición de la enzima mTOR (diana de la rapamicina) la activación del complejo ciclina/CDK (quinasas dependientes de ciclinas) y la fosforilación de cinasas (p70S6), que son necesarias en la regulación de la progresión del ciclo celular. Esta inactividad se lleva a cabo por la aparición de unos inhibidores de las cdk, el p27 y p21, que bloquean los eventos que deberían tener lugar posteriormente y provocan una reducción de la síntesis de proteínas del ciclo celular CDC2 y ciclina A. [3,5,13-23]. El sirolimus inhibe la proliferación de las células T y los timocitos, así como la activación de las células B. Al actuar directamente

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia, España.

Correspondencia:

Dr. J.A. Sánchez Plumed.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario La Fe.
Avda Campanar, 21.
E-46009 Valencia. E-mail:
jasanchezp@senefro.org

© 2004, SEDYT

sobre los linfocitos B, el sirolimus inhibe la producción de inmunoglobulinas. Se ha demostrado que inhibe la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y los efectos citolíticos de las células *natural killer* y de las células *killer* que activa la IL-2.

El sirolimus, además de bloquear la progresión del ciclo celular inducida por la IL-2, facilita la apoptosis y actúa sinérgicamente con el bloqueo de la señal coestimuladora en la reducción del número de linfocitos T alorreactivos. Como se ha relacionado la apoptosis con el desarrollo de los mecanismos de tolerancia al aloinjerto, el hecho de que el sirolimus mantenga la apoptosis provocada por la IL-2 puede ser un hecho relevante en el desarrollo de estrategias clínicas para lograr tolerancia en el contexto del trasplante alogénico [24,25].

Farmacocinética

Absorción

Tras su administración oral, el sirolimus se absorbe rápidamente. El tiempo medio necesario para conseguir la concentración máxima (t_{max}) en la sangre total es de aproximadamente 1 h, tras la administración de una dosis única en sujetos sanos, y de unas 2 h en receptores de un trasplante renal en tratamiento con dosis orales repetidas [1]. La biodisponibilidad de la solución oral de sirolimus es de aproximadamente el 14%. Esta baja biodisponibilidad es consecuencia del metabolismo de sirolimus por la isoenzima 3A del citocromo P-450 (P4503A) intestinal y hepática y la eliminación contra

gradiente de sirolimus por la glicoproteína P intestinal (P-gp) [26-28]. De los diversos estudios de absorción con alimentos y zumos se concluye que existe cierta variabilidad intersujetos e intrasujetos en la farmacocinética de sirolimus; para minimizar esta variabilidad, se recomienda que se administre sirolimus uniformemente con o sin alimentos, y cuando se utilice la solución se debe administrar con agua o zumo de naranja, no con zumo de pomelo, pues altera el metabolismo mediado por la isoenzima CYP3A4 [1].

Metabolismo

El sirolimus es un sustrato de las isoenzimas CYP3A4 en el hígado [27] y el intestino delgado [26]. Se metaboliza mediante O-desmetilación o hidroxilación [1]; se han identificado en la sangre siete metabolitos principales, de tipo hidroxilo, desmetil e hidroxidesmetil, y algunos de estos metabolitos se pueden detectar también en muestras de plasma, heces y orina. El sirolimus es el principal componente en la sangre total del hombre y contribuye en más de un 90% a la actividad inmunosupresora del producto [1].

Excreción

El 91,1% del sirolimus se elimina por las heces y por la orina se elimina una pequeña cantidad, el 2,2%. La excreción por heces y orina es lenta, ya que se precisan unos cinco días para eliminar el 90% de la dosis que se administre [1].

Farmacocinética en receptores de un trasplante renal

El valor medio de t_{max} en el estado de equilibrio fue de $3,01 \pm 2,40$ horas en

los pacientes que tomaban 2 mg y de $1,84 \pm 1,30$ horas en los pacientes que tomaron 5 mg. Las concentraciones máximas de sirolimus (C_{\max}) fueron de $12,2 \pm 6,2$ ng/mL y de $37,4 \pm 21$ ng/mL, en los pacientes que tomaban 2 y 5 mg. Las concentraciones mínimas variaron significativamente, entre los pacientes que tomaban 2 y 5 mg ($8,59 \pm 4,01$ frente a $17,3 \pm 7,35$ ng/mL, $p = 0,05$). Las concentraciones mínimas de sirolimus en la sangre total mostraron una correlación significativa ($r^2 = 0,95$), con el área bajo la curva de la concentración a lo largo del tiempo en estado de equilibrio. Los valores de aclaramiento plasmático en función del peso fueron de 182 ± 72 y 221 ± 143 mL/h/kg, para los pacientes que tomaban 2 y 5 mg [30]. El valor medio de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de sirolimus, en estado de equilibrio en pacientes sometidos a un trasplante renal en situación estable y en pacientes en el postoperatorio inmediato del trasplante renal, fue de 62,3 horas tras dosis orales repetidas [29]. Sin embargo, la semivida efectiva fue más breve y las concentraciones medias del estado de equilibrio se alcanzaron tras 5 a 7 días [30]. Estos datos sugieren que en los pacientes en tratamiento con SRL es adecuado un régimen de administración de una vez al día [1].

Distribución

Los valores medios de los cocientes sangre total/plasma de sirolimus fueron 36,4 y 36,8 tras dosis orales únicas y repetidas, lo que indica que el sirolimus se distribuye ampliamente en los elementos formes de la sangre [1]. En el

ser humano, el sirolimus se une fundamentalmente a la albúmina sérica (97%), la glicoproteína ácida α_1 y las lipoproteínas [1].

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático del sirolimus en función del peso es menor (aproximadamente un 33%) en sujetos con insuficiencia hepática que en los sujetos sanos, por lo que es prudente reducir la dosis de mantenimiento de sirolimus aproximadamente una tercera parte en los pacientes con insuficiencia hepática crónica sometidos a trasplante renal, así como en los que desarrollen una manifiesta disfunción hepática tras el trasplante renal [1].

Pacientes con insuficiencia renal

En voluntarios sanos, el sirolimus se elimina fundamentalmente a través de las heces (91,1%); aparece una excreción renal mínima (2,2%) tanto del fármaco como de sus metabolitos [1], por lo que la farmacocinética debería ser muy similar en los pacientes con insuficiencia renal, lo que incluye a los pacientes con rechazo crónico o disfunción renal tras el trasplante [1,30].

Niveles

La C_{\max} , t_{\max} , AUC y niveles valle dependen de la dosis que se administre. Los niveles valle de sirolimus se correlacionan significativamente ($r^2 = 0,95$) con el AUC. El nivel valle de sirolimus, en pacientes que reciben sirolimus (solución o tabletas) con una dosis de carga

tres veces la dosis de mantenimiento, alcanzan una concentración firme y estable a las 24 horas del comienzo de la administración [1].

Cuando se administra simultáneamente ciclosporina neoral (CsA Neoral) y sirolimus, la C_{max} y el AUC de sirolimus se incrementaron un 116% y 230%, respecto a cuando se administraba el sirolimus solo. Sin embargo, cuando el sirolimus se administra 4 horas después de la CsA Neoral, la C_{max} y el AUC de sirolimus, únicamente se incrementaron el 37 y 80%, sobre los valores cuando se administra el sirolimus solo. Con el sirolimus en tabletas el incremento de la C_{max} y el AUC es todavía mayor. La C_{max} y el AUC de la CsA no se vieron afectadas cuando el sirolimus se administró en voluntarios sanos en una dosis, simultáneamente o cuatro horas después de la CsA neoral. Sin embargo, cuando se administran múltiples dosis de CsA y sirolimus en pacientes con trasplante renal, se reduce el aclaramiento de la CsA y hay que reducir la dosis de CsA. De lo anterior se concluyó la recomendación que el sirolimus se debe administrar 4 horas después de la CsA neoral (ciclosporina en microemulsión).

Las concentraciones sanguíneas de sirolimus en diferentes dosis son parecidas en presencia o ausencia de tacrolimus, esto indica que el tacrolimus no interactúa con el sirolimus [32]. Sin embargo, las concentraciones sanguíneas de sirolimus aumentan con el tiempo después del trasplante cuando se asocia con tacrolimus. Por lo tanto, pueden requerirse dosis inferiores de sirolimus para mantener los niveles terapéuticos

cuando se asocia con tacrolimus [33]. El sirolimus, a una dosis de 2 mg o superior, asociado con una dosis fija de tacrolimus, conduce a una reducción en el AUC de tacrolimus [31]. Por lo tanto, se deberá hacer un seguimiento estrecho de las concentraciones de tacrolimus cuando se asocie con ≥ 2 mg de sirolimus [32].

Cuando se utiliza la combinación sirolimus junto con micofenolato mofetil (MMF), los niveles de ácido micofenólico (AMF) son más altos que cuando se utiliza la combinación de CsA con MMF. Esto parece que se debe a que en presencia de CsA la absorción del AMF es menor. Existe una interacción de ciclosporina con MMF (AMF). Se considera que el efecto se debe a la inhibición de la actividad de la P-gp por la ciclosporina, que evita la reabsorción intestinal del MPA de 'primer paso' [34,35].

Acciones del sirolimus

Las acciones del sirolimus las podemos reunir en cuatro grupos: antiproliferativa, antitumoral, inmunosupresión y tolerancia en el trasplante. En la presente revisión vamos a comentar su actividad inmunosupresora siguiendo la siguiente distribución:

Sirolimus en inmunosupresión primaria

Los hallazgos experimentales en modelos de trasplante animal, que documentan que el sirolimus (SRL) es eficaz en la prevención del rechazo agudo, ya se utilice solo o en combinación con ciclosporina (CsA) o tacrolimus, se han

confirmado mediante los estudios clínicos en humanos, como el Estudio USA (301), el Global (302) y los Estudios Europeos 207 y 210.

Estudio USA (301) y Global (302)

Estos estudios comparan dos dosis de sirolimus oral (2 y 5 mg/día) con azatioprina (estudio 0468E1-301-US) o placebo (estudio 0468E1-302-GL) cuando se administra en combinación con ciclosporina y corticoides. Los resultados muestran que las dosis de 2 y 5 mg/día de sirolimus reducen significativamente la incidencia de fracasos de eficacia (rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto o muerte), comparado con azatioprina o placebo. La supervivencia del injerto y del paciente a los dos años fue excelente en todos los grupos. Estos estudios muestran que la adición de sirolimus (2 o 5 mg/día) al tratamiento con corticoides y ciclosporina reduce significativamente la incidencia de rechazo agudo confirmado con biopsia en los seis primeros meses de seguimiento. A los 24 meses, la incidencia de rechazo agudo fue más baja, que en los grupos que se compararon, excepto en el estudio 301 con 2 mg de sirolimus. El uso de anticuerpos antilinfocitarios para tratar el rechazo fue significativamente menor en los pacientes que tomaron 5 mg de sirolimus de los estudios 301 y 302 y sirolimus 2 mg del estudio 301 que en el grupo control. Sin embargo, en estos estudios, la función renal estaba disminuida en los pacientes que se trataron con sirolimus comparado con los grupos controles, que fue probablemente el resultado inherente de la nefrotoxi-

cidad de la CsA, porque el sirolimus no tiene ningún efecto en la filtración glomerular. Las concentraciones mínimas promedio de sirolimus estaban más elevadas en los sujetos que no presentaban rechazo que en los que sí lo presentaron (12,8 frente a 8,7 ng/mL). Se concluye que el tratamiento con corticoides y ciclosporina más sirolimus (2 y 5 mg/día) es más eficaz que el de corticoides y ciclosporina más azatioprina o placebo, en receptores de un injerto renal (Tabla I) [36,37].

Estudio Europeo 207

Se designó para proporcionar una valoración inicial de la eficacia y seguridad del sirolimus, dado como base terapéutica reemplazando a la ciclosporina. La incidencia de rechazo agudo, pérdida del injerto y muerte fueron los *endpoints* primarios, y el momento de aparición del primer rechazo, la gravedad, el requerimiento de anticuerpos y el tratamiento del rechazo agudo junto a la función renal fueron los *endpoints* secundarios. Groth et al [38] comunican los resultados de este estudio abierto de receptores de un primer trasplante renal, en 11 centros europeos, que fueron aleatorizados a ciclosporina ($n = 42$) o sirolimus ($n = 41$). Además, todos los pacientes recibieron adicionalmente corticoides y azatioprina. Hubo una incidencia similar de rechazo agudo, supervivencia del paciente y del injerto, sin embargo, el perfil de seguridad es diferente en las dos medicaciones. Los pacientes que se trataron con sirolimus presentan una mejor función renal, menos hipertensión arterial y sin

Tabla I.

Estudio multicéntrico	% de fracasos de eficacia		Super. injerto	Super. paciente	Super. injerto	Super. paciente
	6 meses	6 meses	1 año	1 año	2 años	2 años
EE.UU. (719)						
CsA/Aza/Pred	32,3	29,8	93,8	98,1	88,2	94,4
CsA/Rapa 2 g/Pred	18,7	16,9	94,7	97,2	83,8	91,2
CsA/Rapa 5 mg/Pred	16,8	12,0	92,7	96,0	87,2	92,0
Global (576)						
CsA/placebo/Pred	47,7	41,5	87,7	94,6	83,1	90,8
CsA/Rapa 2 mg/Pred	30,0	24,7	89,9	96,5	83,7	90,3
CsA/Rapa 5 mg/Pred	25,6	19,2	90,9	95,0	86,3	91,8

Kahan BD [36], MacDonald AS et al [37].

temblores. Por otro lado, el sirolimus se asoció con hiperlipidemia y leucotrombocitopenia así como con un incremento de las neumonías. Los cambios bioquímicos y hematológicos, sin embargo, mejoran marcadamente cuando se reducen las dosis.

Estudio Europeo 210

Se designó para evaluar la eficacia y seguridad del sirolimus en asociación con el micofenolato mofetil (MMF) y esteroides, comparado con ciclosporina, micofenolato mofetil y esteroides en pacientes con trasplante renal. Lo realizaron Kreis et al [39] en 14 centros europeos, tres de ellos españoles. Igual que en el estudio anterior, la supervivencia del injerto, del paciente y la incidencia de episodios de rechazo agudo fue similar en los dos grupos. La incidencia de rechazos que se probaron con

biopsia fue del 27,4% en los pacientes que se trataron con sirolimus y del 18,4% en los que lo hicieron con ciclosporina. Esta diferencia es estadísticamente no significativa y coherente con la proporción de rechazo agudo de los pacientes que se trataron con ciclosporina y micofenolato mofetil del 18-20% [40]. La creatinina sérica media fue más baja en el grupo de sirolimus, desde la semana nueve hacia delante, y el filtrado glomerular fue mejor en el grupo de sirolimus a partir de los dos meses.

Sirolimus con dosis reducidas de inhibidores de la calcineurina

Los éxitos de la combinación de ciclosporina en dosis plena y sirolimus (rapamicina) alentaron la introducción de regímenes que mantuvieran la sinergia entre estos agentes, pero intentando minimizar la nefrotoxicidad y los efectos

Tabla II. Estos resultados sugieren que el sirolimus, cuando se usa como terapia básica en los receptores de un trasplante renal, puede ser una alternativa a la ciclosporina, para la prevención del rechazo agudo.

Estudio 207	% RA	S. injerto	S. injerto	S. paciente	Creatinina	F. glomerular
	1 año	1 año	2 años	2 años	1 año	1 año
SRL, EST, AZA	41%	98%	93%	95%	115 μ M	69 mL/min
CsA, EST, AZA	38%	90%	90%	98%	133 μ M	58 mL/min

Groth CG et al [38].

Tabla III. Los niveles de ácido micofenólico durante las cinco primeras semanas fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes que tomaban sirolimus, lo que puede explicar una mayor tendencia a presentar leucopenia y diarrea en el grupo del sirolimus. Este estudio sugiere que la administración de sirolimus/micofenolato mofetil es eficaz y segura. Ofrece una alternativa a los inhibidores de la calcineurina y puede evitar los efectos específicos de éstos, como la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad. La combinación de sirolimus con anticuerpos del receptor de la IL-2 puede ofrecer otra alternativa a los inhibidores de la calcineurina.

Estudio 210	% RA	S. injerto	S. injerto	S. paciente	S. paciente	Creatinina
	12 meses	1 año	2 años	1 año	2 años	1 año
SRL, MMF, Pred	27,4%	92,5%	87,5%	97,5%	95%	128 \pm 8,7 mg/dL
CsA, MMF, Pred	18,4%	90,0%	87%	95%	92%	143 \pm 8,1 mg/dL

Kreis H et al [39].

secundarios. Uno de estos trabajos [41] se realizó en 149 pacientes, que fueron aleatorizados para recibir sirolimus o placebo con la adición de dosis plena o media de ciclosporina y esteroides; se observó que la incidencia de rechazo agudo a los seis meses en los pacientes que recibían una dosis plena de CsA se redujo de 32 a 8,5% en los que recibían rapamicina (1 a 3 mg/m²/día). De forma parecida se observó una baja incidencia de rechazo agudo (10,7%) en los pacientes caucásicos que se trataron con rapamicina (1 a 5 mg/m²/día) y dosis reducida de CsA, pero no en afroamericanos. Ello sugiere que este régimen es satisfactorio para pacientes con

bajo riesgo, pero menos aceptable en pacientes de riesgo elevado. Los autores concluyen que el sirolimus en combinación con ciclosporina y esteroides no sólo reduce la incidencia de rechazo agudo probado con biopsia renal, sino que también permite disminuir la dosis de ciclosporina, al menos en pacientes caucásicos, sin un incremento de rechazo (Tabla IV).

Lorber et al [42] demuestran que la administración de sirolimus (niveles sanguíneos entre 10-15 ng/mL), asociado con dosis bajas de ciclosporina y corticoides, puede proporcionar inmunosupresión eficaz con una baja incidencia de rechazo y de nefrotoxicidad.

Tabla IV. Sirolimus: prevención del rechazo agudo.

Reducción de la dosis de ciclosporina
Grupo 1. Placebo, esteroides, CsA total
Grupo 2. Rapamicina (1 mg/m ² /día), esteroides, CsA total
Grupo 3. Rapamicina (3 mg/m ² /día), esteroides, CsA total
Grupo 4. Rapamicina (1 mg/m ² /día), esteroides, CsA (1/2)
Grupo 5. Rapamicina (3 mg/m ² /día), esteroides, CsA (1/2)
Grupo 6. Rapamicina (5 mg/m ² /día), esteroides, CsA (1/2)
Kahan BD et al [41].

Sirolimus con introducción retrasada de inhibidores de la calcineurina

Dado que los inhibidores de la calcineurina se asocian con disfunción renal, que puede complicar la recuperación del daño isquémico durante el período inicial del trasplante, algunos autores como Hong y Kahan [43,44] proponen retrasar el uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina), con la combinación de un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (basiliximab), sirolimus y corticoides, en receptores de trasplante renal, considerados como de alto riesgo para el desarrollo del retraso de la función del injerto, lo que evita la aparición de la necrosis tubular aguda y facilita su recuperación. El anti-CD25 (basiliximab) durante el período inicial del trasplante proporciona inmunosupresión hasta que se alcanzan niveles adecuados de sirolimus (Tabla V).

Pescovitz y Govani [45], en su revisión realizada en AJKD, destacan que el retraso de la función del injerto es una indicación de inmunosupresión libre de inhibidores de la calcineurina y trata-

miento con sirolimus, micofenolato mofetil y esteroides.

Por lo tanto, los resultados clínicos disponibles pueden avalar la hipótesis que el sirolimus puede proporcionar una inmunosupresión de mantenimiento eficaz, que permite retrasar la adición de CsA en asociación con anti-CD25 (basiliximab) y corticoides.

Sirolimus y retirada de los inhibidores de la calcineurina

Estudio Europeo/USA (Estudio 212)

Este estudio dirigido en 17 centros de Europa y Estados Unidos se realizó para evaluar si la función renal puede mejorarse eliminando la ciclosporina de un régimen inmunosupresor basado en el sirolimus. Compara un grupo de pacientes que toman dosis total de ciclosporina y una dosis fija de 2 mg de sirolimus, con otro grupo que toma dosis reducida de ciclosporina y sirolimus en la cantidad necesaria para alcanzar unos niveles entre 10-20 ng/mL. La incidencia de rechazo agudo a los seis meses fue baja y similar en los dos casos. La suspensión de ciclosporina

Tabla V.

	DGF	% RA	S. injerto	S. paciente	Creatinina	F. glomerular
	1 año	1 año	1 año	1 año	1 año	1 año
SRL/IL2RmAb/ Pred/CsA ^a (43)	18 (42%) $p = 0,02$	7 (16%)	93%	98%	2 mg/dL	45 mL/min
CsA/IL2mAb/ Pred (21)	3 (14%) $p = 0,004$	11 (52%)	100%	100%	1,5 mg/dL	55 mL/min
OKT3 o ATGAM /CsA ^a /Pred	11 (61%) $p = 0,05$	7 (35%)	78%	95%	1,5 mg/dL	45 mL/min

Hong JC, Kahan BD [44]. ^a La CsA se añadía cuando Cr = 2,5 mg/dL.

Tabla VI.

	% RA	% RA	S. injerto	S. paciente	Creatinina	F. glomerular
	6 meses	12 meses	12 meses	12 meses	12 meses	12 meses
CsA/Rapa 2mg/ Pred (97)	16,9%	18,6%	92,8%	96,9%	1,82 mg/dL	57,2 mL/min
½ CsA/Rapa (10-20 g/mL)/Pred/ CsA ^a (100)	18,5%	22%	95,0%	96%	1,38 mg/dL $p < 0,001$	73,5 mL/min $p < 0,001$

Gonwa TA et al [46]. ^a La CsA se suspende a los dos meses.

en el grupo de ciclosporina reducida fue posible en el 66% de los pacientes. La función renal fue significativamente mejor en el grupo de reducción/suspensión de ciclosporina. La conclusión de los autores es que si controlan los niveles de sirolimus en niveles adecuados (10-20 ng/mL, en este estudio), permiten la eliminación de ciclosporina de una manera segura y de una mejoría de la función renal. La reducción de la exposición de la CsA no origina un incremento significativo de la incidencia de los episodios de rechazo agudo. Por lo tanto, el sirolimus puede usarse para reducir la exposición de los receptores de un injerto renal a los efectos nefrotóxicos de la ciclosporina [46].

Estudio 310

Realizado en 57 centros de trasplante de Europa, Canadá y Australia, este ensayo investiga la seguridad y la eficacia de la retirada de la ciclosporina de pacientes que inicialmente tomaban sirolimus, ciclosporina y corticoides. Tres meses después del trasplante, los pacientes sin rechazo agudo grado III de la clasificación de Banff, rechazo vascular dentro de las cuatro semanas previas a la aleatorización, que no requerían diálisis y tenían una creatinina sérica inferior a 4,8 mg/dL, se aleatorizaron a la retirada o a la continuación de la ciclosporina. Entre los 525 pacientes que se reclutaron en el estudio, 95 no reunieron los

Tabla VII.

	% RA	S. injerto	S. injerto	S. paciente	PAS	Crs	F. glomer.
	postaleator.	3 años	3 años	3 años	2 años	3 años	3 años
SRL, CsA, ST	6,0%	81,4%	85,6%	92,6%	141 mmHg	168 µmol/L	47,3 mL/min
SRL, ST	10,2%	89,8%	92,6%	95,8%	134 mmHg	149 µmol/L	59,0 mL/min

Kreis H et al [48].

Tabla VIII. Lípidos y presión sanguínea. Resultados (media ± DE) a 36 meses.

Régimen	Col. total mM	Triglicéridos mM	LDL-C mM	HDL-C mM	PAD mmHg	PAS mmHg	PAM mmHg
SRL+CsA	5,9 ± 0,2	2,3 ± 0,1	3,5 ± 0,1	1,6 ± 0,05	81,2 ± 0,9	140,1 ± 1,9	100,8
SRL	6,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	3,6 ± 0,1	1,7 ± 0,06	76,3 ± 1,0	131,3 ± 1,6	94,7
Valor de <i>p</i>	0,059	0,403	0,251	0,952	0,006	0,002	< 0,001

Schena P et al [50].

criterios de aleatorización, 215 se asignaron a continuar con ciclosporina, sirolimus y corticoides y 215 a retirarla.

Este estudio, del que se han realizado numerosas publicaciones y comunicaciones en diversos congresos y reuniones, nacionales e internacionales, ha demostrado que la retirada de la ciclosporina a los tres meses de evolución del trasplante va asociada con una mejoría de la supervivencia del injerto, que puede ser hasta de un 20% superior a los 10 años; de la función renal, que es más llamativa en los pacientes con disminución ligera de la función renal en el momento de la aleatorización; de la presión arterial y del perfil de riesgo cardiovascular, y de una mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud [47-52] (Tablas VII-IX). La terapia con sirolimus, libre de ciclosporina, es prometedora para to-

dos los pacientes, independientemente de la edad de los donantes, ya que en un estudio que realizaron Grinyó et al, la función renal de los receptores con donantes > 50 años fue similar que la que presentaron los receptores que recibieron un injerto de donante < 50 años y continúan con ciclosporina [53] (Tabla X).

Como han observado Ruiz et al [54], la retirada temprana de la ciclosporina en receptores de trasplante renal que reciben sirolimus previene la progresión de las lesiones histológicas de cronicidad. La retirada de la ciclosporina utilizando sirolimus se sigue no sólo de una mejoría de la función renal, sino también de una reducción de la progresión de las lesiones histológicas crónicas del injerto al año, probablemente a consecuencia de una reducción de la nefrotoxicidad. Este efecto es especialmente importante en el

Tabla IX.

	Pérdida del injerto 3 años	Pérdida del paciente 3 años	F. glomerular 3 años
SRL, CsA, ST	7,9%	7,4%	-3,02 mL/min/año
SRL, ST	3,3%	4,2%	+0,77 mL/min/año -3,79 mL/min/año $p < 0,001$

Campistol JM [52].

Tabla X.

	SRL/CsA/ST		SRL/ST	
	< 50 años	> 50 años	< 50 años	> 50 años
Edad del donante	$n = 138$	$n = 77$	$n = 144$	$n = 71$
S. paciente %	95,7	93,5	95,8	97,2
S. injerto %	93,7	87,0	93,7	94,4
R. agudo %	13,0	16,9	18,1	26,8
GFR (mL/min)	57,4	48,7	68,0 ^a	54,9 ^b

Grinyó JM et al [53]. ^a $p < 0,001$. ^b $p < 0,002$ SRL/CsA/ST frente a SRL/ST.

caso de las lesiones tubulares y sobre todo de las intersticiales.

Sirolimus sin inhibidores de la calcineurina

Si un régimen inmunosupresor ideal debe proporcionar una excelente profilaxis contra el rechazo agudo y permitir la recuperación máxima de la función renal después del trasplante, las combinaciones que incluyen un inhibidor de la calcineurina son eficaces en la prevención de los episodios de rechazo agudo, pero su nefrotoxicidad puede desencadenar la disfunción renal progresiva [55] y el desarrollo de efectos secundarios, como la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la hiperglucemia. La reciente in-

roducción del sirolimus, una medicación inmunosupresora potente y con un mecanismo de acción diferente de los inhibidores de la calcineurina, ha proporcionado una oportunidad para desarrollar un régimen con el fin de maximizar la profilaxis del rechazo agudo, sin inducir a la nefrotoxicidad y evitar otros efectos secundarios.

Con esta idea, Flechner et al [56] han realizado un estudio, prospectivo, aleatorizado, para determinar si la no utilización de los inhibidores de la calcineurina podría determinar una mejoría de la función renal, en comparación con otros pacientes tratados con ciclosporina al primer año del postrasplante (Tabla XI), y demuestran que se pueden conseguir

Tabla XI.

Estudio	DGF	Crs/FG 6-12 m.	% de RA 12 meses	S. injerto 12 meses	S. paciente 12 meses
Grupo I [31]		1,29-1,32			
Basiliximab + SRL, MMF, Pred	20%	77-81	6,4%	96,7%	96,7%
Grupo II [30]		1,74-1,78			
Basiliximab + CsA ^a , MMF, Pred	25%	64-61	16,6%	95,4%	100%

Flechner et al [56]. ^a En el grupo II, la ciclosporina se inicia cuando la creatinina sérica es inferior a 4 mg/dL o llega al día 8.

resultados excelentes, con una mejoría significativa de la función renal y evitando de una manera completa los inhibidores de la calcineurina. Pero manifiestan que para conseguir el máximo beneficio se requiere el uso de un anti-CD25 (basiliximab) y la sustitución de la ciclosporina por sirolimus, además del MMF y los esteroides. Esta combinación puede proporcionar incluso una incidencia más baja de rechazo agudo que con un régimen con CsA. En este estudio también se observó que hubo una prolongación del efecto del basiliximab en el grupo (sirolimus) y un incremento de los niveles de ácido micofenólico, en los pacientes que se trataron con sirolimus con respecto a los que lo hicieron con ciclosporina. Ambos desarrollan un incremento significativo de colesterol total, C-HDL, C-LDL y triglicéridos comparado con los niveles basales antes del trasplante, sin embargo, hubo un mayor uso de hipolipemiantes (HMG-CoA reductasa) en el grupo I (sirolimus).

Con la hipótesis que un régimen inmunosupresor libre de inhibidores de la calcineurina es tolerable, presenta una incidencia baja de episodios de rechazo

y mejora la función renal. Larson et al [57] iniciaron un estudio con sirolimus frente a tacrolimus, con micofenolato mofetil, prednisona y timoglobulina. Los resultados indican que un régimen inmunosupresor libre de inhibidores de la calcineurina es posible, con una incidencia baja de episodios de rechazo agudo, buena tolerancia y excelente función renal (Tabla XII).

Otros estudios que analizan regímenes inmunosupresores sin inhibidores de calcineurina son los que se han comentado previamente: el Estudio Europeo 207 (50), que compara el sirolimus/azatioprina/corticoides con ciclosporina/azatioprina/corticoides, y el Estudio Europeo 210 (108), que utiliza el micofenolato mofetil en vez de la azatioprina. En el estudio 207, comentado previamente, se observa la misma incidencia de rechazo agudo, supervivencia del injerto y del paciente. En el grupo de sirolimus se ve una mejor función renal, menos hiperplasia gingival e hipertensión arterial, pero más hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, trombocitopenia y leucopenia, comparado con el grupo de ciclosporina. En el estudio 210, se

Tabla XII.

	R. agudo	Pérdidas injerto	S. paciente	Cr / FG al alta
Timo/SRL/MMF/P [25]	12% (3)	1 ^a	100%	1,6 ± 0,4/62 ± 20
Timo/Tac/MMF/P [27]	0%	2 ^a	100%	1,6 ± 0,4/56 ± 12
Valor de <i>p</i>	0,10			0,77/0,21

Larson et al [57]. Estudio realizado de abril-agosto de 2001. Seguimiento de 3-8 meses. ^a Injertos no funcionantes.

observa una reducción de la incidencia de rechazo agudo comparado con el grupo sirolimus/azatioprina/corticoides (27 frente a 41) del estudio 207.

Pescovitz y Govani, en una publicación que realizan en el año 2001, indican su experiencia positiva en el uso de un régimen inmunosupresor sin inhibidores de la calcineurina con o sin el uso de anti-CD25 en la fase de inducción [45].

Sirolimus y tacrolimus

En una primera fase del desarrollo del sirolimus, se apuntó que la combinación con tacrolimus no era posible, ya que las dos moléculas compartían la misma inmunofilina (FKBP-12). Posteriormente, se comprobó que se precisaban cantidades mínimas de FKBP-12 para que los dos fármacos realizaran su acción, y que la combinación de sirolimus con tacrolimus no sólo era viable, sino que producía un efecto inmunosupresor sinérgico.

En el Congreso Americano de Trasplante de Washington (2002) [58] se presentaron varios trabajos con esta pauta inmunosupresora de sirolimus y tacrolimus. Se confirmó la sinergia inmunosupresora de esta asociación, que ya se había observado en modelos expe-

rimentales. Los autores utilizaron la combinación de sirolimus y tacrolimus con dos prescripciones distintas: 1. Dosis plenas de sirolimus con dosis reducidas de tacrolimus, y 2. Reducción de ambos fármacos. Los resultados que se presentaron fueron muy coincidentes, con tasas muy bajas de rechazo agudo en el postrasplante inmediato (< 10%), así como buena tolerancia y seguridad clínica de la asociación, en cuanto a patología infecciosa y perfil cardiovascular. Algunos autores recomendaron ajustar correctamente los niveles de tacrolimus (< 10 ng/mL) para evitar la nefrotoxicidad inherente a esta asociación. En general, se recomiendan niveles plasmáticos de ambos fármacos entre 5-10 ng/mL.

El Dr Grinyó presentó en Bilbao y Washington 2002 [59,60] los datos del estudio español 'Sirolimus-FK 100520', cuyo objetivo fue evaluar la función del injerto renal, la incidencia del rechazo agudo, la supervivencia del paciente y el injerto a los tres y 12 meses, la nefropatía crónica del injerto en pacientes que se trataron en la inducción con tacrolimus, sirolimus y esteroides, seguido por la retirada de tacrolimus y el mantenimiento con sirolimus, ajustado por con-

centración. Las conclusiones fueron que la combinación de sirolimus, tacrolimus y esteroides durante tres meses, seguido de la suspensión progresiva de tacrolimus, logra una baja tasa de rechazo agudo sin incrementos en el rechazo agudo durante o después de la suspensión, y que la supervivencia no difiere entre ambos grupos (Tabla XIII).

Sirolimus y supresión de los corticoides

A pesar de la incidencia de efectos adversos asociados con el uso de los corticoides, éstos han permanecido como una parte importante de los regímenes inmunosupresores desde los inicios del trasplante de órganos sólidos. Los intentos previos para suspender los corticoides no han sido útiles por la tasa inaceptable de rechazos agudos y crónicos [61], pero hoy día ya existen trabajos en los que se demuestra la posibilidad de utilizar otras pautas de inmunosupresión sin esteroides, como inhibidores de la calcineurina junto con sirolimus, lo que ha animado a muchas unidades de trasplante renal a idear protocolos en los que se eviten o retiren los corticoides. La experiencia con inmunosupresión libre de corticoides en pacientes que reciben sirolimus está limitada a ensayos no controlados.

Por ejemplo, en el Congreso Americano de Trasplante en Washington del año 2002, se presentaron varios trabajos donde se demuestra la posibilidad de utilizar pautas de inmunosupresión libres de esteroides con sirolimus, con un claro beneficio para el paciente en cuanto a infecciones, perfil cardiovascular y

crecimiento en niños. En general, la utilización de sirolimus en estas pautas sin corticoides es en combinación con tacrolimus y pautas cortas de anticuerpos anti-CD25 o timoglobulina.

Hricik et al [62] presentaron un trabajo interesante indicando que la retirada de los corticoides a los tres meses postrasplante pudo concluirse con una baja incidencia de rechazo agudo, en afroamericanos con trasplante renal, mientras recibían sirolimus y tacrolimus, con resultados muy satisfactorios en cuanto a la función renal, mínimo impacto en la incidencia de rechazo agudo y mejoría del perfil cardiovascular.

Sarwal et al [63] presentaron en este mismo congreso un trabajo en el que concluyen que el trasplante renal pediátrico puede realizarse sin esteroides, con significativas ventajas en la función del injerto, incidencia de rechazo agudo, presión arterial y crecimiento.

Mahalati y Kahan [64] publicaron en 2001 una alentadora experiencia entre 156 pacientes que se trataron con sirolimus y ciclosporina, y se les retiró la prednisona. Observaron que con niveles de ciclosporina de Co de 200 ng/mL y sirolimus de 10 ng/mL, la mayoría (75%) de los receptores de un trasplante renal pueden suspender el tratamiento con los esteroides, incluso en un tiempo inicial del trasplante, manteniendo la función renal estable y con una baja incidencia de rechazo agudo (6,4%) o crónico (5,1%) a los tres años de seguimiento.

Mital et al [65] utilizan un protocolo inmunosupresor con timoglobulina, dosis bajas de tacrolimus, sirolimus y tres dosis de corticoides, y demuestran que

Tabla XIII.

Inicial	% de RA 12 meses RACB	Postenmienda	% de RA 12 meses RACB	S. injerto 1 año	S. paciente 1 año
Grupo I SRL/Tac/Est	9,3%		10,7%	95,3%	98,7%
Grupo II SRL/Tac/Est	18,6% ^a		4,0%	95,2%	97,9%

Grinyó et al [59,60]. ^a Niveles de sirolimus < 8 ng/mL. Tiempo medio de aparición del rechazo agudo de siete días. RACB: rechazo agudo confirmado con biopsia. 18 pacientes del grupo II suspendieron el tacrolimus sin presentar ningún episodio de rechazo agudo.

esta inmunosupresión es segura y efectiva sin necesidad de esteroides en el mantenimiento.

En trasplante simultáneo de riñón y páncreas, Kaufman et al [66] comparan dos protocolos de inmunosupresión: tacrolimus-micofenolato mofetil frente a tacrolimus-sirolimus, con terapia de inducción con timoglobulina y eliminación de los corticoides a los seis días, y concluyen que no es necesario un tratamiento crónico con esteroides en receptores de un trasplante simultáneo riñón-páncreas, si éstos reciben timoglobulina en la inducción y en la inmunosupresión de mantenimiento un protocolo que incluya tacrolimus-micofenolato mofetil o tacrolimus-sirolimus. En un trabajo presentado en el American Transplant Congress de 2002, Kandaswamy R et al [67] concluyen que con un protocolo con inducción (una dosis de timoglobulina y dos dosis de Daclizumab) junto con sirolimus y tacrolimus, los esteroides se pueden evitar o retirar en el trasplante riñón-páncreas, sin que el resultado quede afectado.

En 1999, Shapiro et al [68] introdujeron un cambio en el tratamiento inmuno-

supresor de los trasplantes de islotes pancreáticos. Se retiraron los esteroides y se administró daclizumab, sirolimus y bajas dosis de tacrolimus (protocolo de Edmonton), y se obtuvieron magníficos resultados, lo que animó a otras unidades de trasplante de islotes a aplicar este protocolo. En la actualidad existe un ensayo multicéntrico internacional en el que se utiliza esta terapia inmunosupresora.

Conversión a sirolimus

En el resumen que realizó el Dr. Campistol sobre el Congreso Americano de Trasplante celebrado en Washington en 2002 [58], en el apartado de 'conversión a sirolimus', dice que la sustitución en el tratamiento inmunosupresor del inhibidor de la calcineurina por sirolimus por la presencia de toxicidad asociada a los inhibidores de la calcineurina es uno de los temas de mayor actualidad en terapia inmunosupresora, aunque no está del todo bien definido y siguen existiendo ciertas dudas sobre la mejor metodología para la realización de esta conversión. En general, existen dos me-

todologías de conversión respecto a los inhibidores de la calcineurina: 1. La supresión brusca de los inhibidores de la calcineurina, introduciendo el sirolimus con dos dosis de carga, y 2. La supresión progresiva de los calcineurínicos, con una introducción más lenta y progresiva del sirolimus. El motivo fundamental de la conversión fue la presencia de nefrotoxicidad asociada a los calcineurínicos, en general en el contexto de una nefropatía crónica del injerto. Además de la existencia de nefrotoxicidad, se realizó la conversión a sirolimus por otras razones, como la presencia de síndrome hemolítico urémico, alopecia, problemas estéticos o intolerancia a los hidratos de carbono. Después de la conversión a sirolimus la evolución de la función renal suele ser, en general, satisfactoria, con una correcta recuperación y estabilización en las cifras de creatinina plasmática. Como factor determinante en la evolución de la función renal es el momento de la conversión y la cifra basal de creatinina plasmática. Si la función renal está muy deteriorada ($\text{Cr}_s > 3 \text{ mg/dL}$), las probabilidades de éxito son claramente inferiores que cuando la conversión se realiza en fases más precoces. Entre los problemas principales de la conversión, se halla el componente de mielotoxicidad asociado a sirolimus, en forma de leucopenia y trombocitopenia, especialmente si el paciente sigue tratamiento con micofenolato mofetil, y la presencia de anemia si existe un grado avanzado de insuficiencia renal. Los pacientes que desarrollaron anemia respondieron bien al tratamiento con eritropoyetina. También se han descrito al-

gunos casos de infecciones oportunistas, especialmente en forma de neumonía, y de forma infrecuente episodios de artralgias y epistaxis. Los lípidos (colesterol y triglicéridos) se deberán controlar después de la conversión.

Según la experiencia del grupo de Egidi et al [69-71], la conversión brusca de los inhibidores de la calcineurina parece ser segura y eficaz sin pérdida de los injertos, con una mejoría de la función renal y de la intolerancia hidrocarbonada. La conversión se realizó en 93 pacientes con 57 trasplantes renales, 25 trasplantes riñón-páncreas y 11 trasplantes hepáticos, por las siguientes indicaciones: nefropatía crónica del injerto diagnosticada por biopsia, nefrotoxicidad de riñones propios, intolerancia hidrocarbonada, neurotoxicidad y alopecia. La otra medicación inmunosupresora que se administró junto al sirolimus eran esteroides y micofenolato mofetil. La dosis de sirolimus varió de 2-12 mg/día y los niveles de 12-16 ng/mL. Los triglicéridos ascendieron de $219 \pm 33,4$ de nivel basal a $294 \pm 54,3 \text{ mg/dL}$, que se manejó con una reducción de los esteroides, dieta y estatinas. La mielosupresión ($< 3.500 \text{ mm}^3$ y plaquetas $< 95.000 \text{ mm}^3$) ocurrió en el 4,3% (Tabla XIV).

Conversión a sirolimus en la microangiopatía trombótica secundaria a inhibidores de la calcineurina

La microangiopatía trombótica es una complicación conocida y grave del trasplante renal, que afecta del 3 al 14%

Tabla XIV.

	Meses posconversión					
	0	1	3	6	9	12
Crs	2,7 ± 1,4	2,1 ± 1,1	2 ± 0,7	2 ± 0,8	2 ± 0,7	1,9 ± 0,8
Glucosa	159	108	118	108	111	107
Leucocitos	7.600	6.000	5.900	5.400	5.900	6.000
Plaquetas	240.000	242.000	272.000	251.000	272.000	292.000
SRL nivel NA		13	9,8	11	11	12
SRL dosis NA		5,6	6,5	7,5	7	6,5
Prednisona	13,5	10	9,2	7,1	7	6,7
Egidi et al [69,71].						

de los pacientes en tratamiento con ciclosporina y tacrolimus. La presentación clínica de la microangiopatía trombótica postrasplante renal es variable. Con frecuencia, la microangiopatía trombótica puede manifestarse como un síndrome hemolítico urémico, con los hallazgos clásicos de insuficiencia renal, anemia hemolítica, esquistocitos y trombocitopenia (microangiopatía trombótica sistémica). Pero también existen casos de microangiopatía localizada en el injerto renal, que presenta un empeoramiento de la función renal o retraso de la función del injerto, con pocas o ninguna manifestación del síndrome hemolítico urémico. El diagnóstico de microangiopatía trombótica localizada se confirma mediante la biopsia del injerto renal, que habitualmente se realiza para excluir un rechazo agudo como causa de la disfunción renal. En la biopsia se observan los capilares glomerulares ocluidos por material amorfo hialino y

fragmentos de hematíes, arteriolas con necrosis fibrinoide y trombos intraluminales. La retirada temporal o definitiva de los inhibidores de la calcineurina y su sustitución por sirolimus junto con la administración de micofenolato mofetil parece ser una terapia adecuada. A este tratamiento se han añadido plasmaféresis o infusión de plasma fresco [72].

Entre los estudios multicéntricos que han valorado la sustitución del inhibidor de la calcineurina por sirolimus en el tratamiento de la microangiopatía trombótica, quiero resaltar el que llevó aquí en España el Dr. Franco Esteve [73] y el que presentaron Egidi et al en el ATC 2002 [71]. En ambos se confirma que la microangiopatía trombótica puede tratarse eficazmente con conversión del tratamiento inmunosupresor a sirolimus/ micofenolato mofetil, incluso cuando la microangiopatía ocurre durante el tratamiento con tacrolimus/sirolimus.

Sirolimus y trasplante de riñón-páncreas e islotes

El trasplante de páncreas se ha asociado con una mayor incidencia de rechazo agudo y de pérdida inmunológica que el trasplante de riñón. Sin embargo, desde la introducción del micofenolato mofetil y el tacrolimus, la incidencia de los episodios de rechazo agudo y las pérdidas de los injertos han descendido. Esta mejoría ha ido progresando cuando se ha añadido al protocolo de inducción anti-CD25 y timoglobulina y últimamente sirolimus.

Entre las experiencias con sirolimus y el trasplante de riñón-páncreas, me gustaría resaltar las siguientes: Knight et al comunican que su experiencia con timoglobulina, sirolimus, corticoides y ciclosporina, en dosis bajas, proporciona una excelente profilaxis contra el rechazo, sin que se asocie a un incremento de infecciones oportunistas [74]. Kaufman et al han realizado un estudio prospectivo de eliminación rápida de los corticoides en trasplante simultáneo de riñón-páncreas al comparar dos protocolos de inmunosupresión: tacrolimus/micofenolato mofetil frente a tacrolimus/sirolimus, y concluyen que no es necesaria la exposición crónica a los corticoides en receptores de trasplante renopancreático; recibieron timoglobulina en la inducción e inmunosupresión de mantenimiento con los protocolos que se han descrito [66]. Kandaswamy et al [67,75] llegan a la conclusión que con un protocolo que incluya sirolimus junto con inducción con timoglobulina y anti CD25 y tacrolimus se pueden evitar

o retirar los corticoides, y que es tan eficaz como el micofenolato mofetil en el tratamiento inmunosupresor del trasplante de páncreas después del de riñón.

El despegue del trasplante con islotes pancreáticos se ha conseguido gracias al uso de la terapia inmunosupresora propuesta en Edmonton con sirolimus, tacrolimus y daclizumab, que ha permitido alcanzar resultados satisfactorios, como se confirma en publicaciones posteriores [76-79].

Sirolimus y tratamiento del rechazo refractario

El sirolimus también se ha usado en el tratamiento del rechazo agudo refractario que no ha respondido al tratamiento convencional con esteroides y preparaciones antilinfocitarias con buenos resultados, que están pendientes de confirmación [80].

Conclusión

El sirolimus es un macrólido, cuya estructura es similar al tacrolimus y a otros antibióticos, insoluble en el agua, pero altamente soluble en soluciones oleosas y en lípidos. Actúa sobre la respuesta inmune interfiriendo la transducción de la señal intracelular que provoca la unión de la interleucina-2 (IL-2) a su receptor, y provoca la detención del ciclo de las células T en la transición desde la fase G₁ a la fase S, además de inhibir la proliferación de las células T. El sirolimus facilita la

apoptosis y actúa sinérgicamente con el bloqueo de la señal coestimuladora en la reducción del número de linfocitos T alorreactivos.

La C_{\max} , t_{\max} , AUC y niveles valle dependen de la dosis administrada; se ha observado que los niveles valle de sirolimus se correlacionan significativamente ($r^2 = 0,95$) con el AUC. Cuando se administra simultáneamente con ciclosporina neoral (CsA Neoral), la C_{\max} y el AUC de sirolimus se incrementan con respecto a cuando se administra el sirolimus solo, sin embargo, cuando el sirolimus se administra cuatro horas después de CsA Neoral, la C_{\max} y el AUC de sirolimus sólo se incrementan ligeramente. Cuando se administran múltiples dosis de CsA y sirolimus en pacientes con trasplante renal, se reduce el aclaramiento de la CsA y hay que reducir la dosis de CsA. Aunque parece que el tacrolimus no interactúa con el sirolimus, cuando se administran conjuntamente, es conveniente el control tanto del sirolimus como del tacrolimus. Cuando se utiliza la combinación sirolimus junto con mi-

cofenolato mofetil (MMF), los niveles de ácido micofenólico (AMF) son más altos que cuando se utiliza la combinación de CsA con MMF.

Los diversos estudios han confirmado que el sirolimus es más eficaz que la azatioprina en la prevención del rechazo agudo, y que asociado a anticuerpos anti-CD25 o timoglobulina, corticoides y micofenolato mofetil, puede proporcionar la suficiente inmunosupresión que permita evitar, retrasar la introducción, reducir la dosis o retirar los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus). Igualmente se ha demostrado que el sirolimus en combinación con tacrolimus y pautas cortas de anticuerpos anti-CD25 o timoglobulina permite evitar el uso de corticoides con un claro beneficio para el paciente, ya que reduce el riesgo cardiovascular e infeccioso y facilita el crecimiento en los niños. También hay que destacar la utilidad del sirolimus en el trasplante de páncreas, y que la introducción del sirolimus en el protocolo de Edmonton ha permitido el despegue del trasplante de islotes pancreáticos.

Bibliografía

1. Rapamune® (sirolimus). Ficha Técnica Autorizada (EMEA) Sep 03.
2. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22.989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot* 1975; 28: 721-6.
3. Kelly PA, Gruber SA, Behbod F, Kahan BD. Sirolimus, a new, potent immunosuppressive agent. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1148-56.
4. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22.989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot* 1975; 28: 727-32.
5. Morris RE. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 564-9.
6. Martell RR, Klicius J, Galet S. Inhibition of the immune response by Rapamycin, a new antifungal antibiotic. *Can J Physiol Pharmacol* 1977; 55: 48-51.
7. Calne RY, Collier DStJ, Lim S, Pollard SG, Samaan A, White DJ, Thiru S. Rapamycin for immunosuppression in organ allografting. *Lancet* 1989; 2: 227.
8. Stepkowski SM, Chen H, Daloz P, Kahan BD. Rapamycin, a potent immunosuppressive drug for vascularized Heart, kidney, and

- small bowel transplantation in the rat. *Transplantation* 1991; 51: 22-6.
9. Collier DSTJ, Calne RY, Pollard SG, Friend PJ, Thiru S. Rapamycin in experimental renal allografts in dogs and pigs. *Transplant Proc* 1990; 22: 1674-5.
 10. Collier DSTJ, Calne RY, Pollard SG, Friend PJ, Thiru S. Rapamycin in experimental renal allografts in primates. *Transplant Proc* 1991; 23: 2246-7.
 11. Granger DK, Cromwell JW, Chen SC, Goswitz JJ, Morrow DT, Beberle FA, et al. Prolongation of renal allograft survival in a large animal model by oral Rapamycin monotherapy. *Transplant* 1995; 59: 183-6.
 12. 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* 1996; 49: 209-16.
 13. Sehgal SN, Camargo JS, Scarola JA, Maida BT. Rapamycin (sirolimus, rapamune). *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 482-7.
 14. Brazelton TR, Morris RE. Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (Rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 710-20.
 15. Dumont FJ, Staruch MJ, Koprak SL, Melino MR, Sigal NH. Distinct mechanisms of supresión of murine T cell activation by the related macrolides FK-506 and Rapamycin. *J Immunol* 1990; 144: 251-8.
 16. Flanagan WM, Crabtree GR. Rapamycin inhibits p34cdc2 expression and arrests T lymphocyte proliferation at the G₁/S transition. *Ann NY Acad Sci* 1993; 696: 31-7.
 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* 1992; 358: 70-3.
 18. Jayaraman T, Marks AR. Rapamycin-FKBP12 blocks proliferation, induces differentiation, and inhibits cdc2kinase activity in a myogenic cell line. *J Biol Chem* 1993; 268: 25385-8.
 19. Bierer BE, Mattila PS, Standaert RF, Herzenberg LA, Burakoff SJ, Crabtree G, et al. Two distinct signal transmission pathways in T lymphocytes are inhibited by complexes formed between an immunophilin and either FK506 or rapamycin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9231-5.
 20. Lorenz MC, Heitman J. TOR mutations confer rapamycin resistance by preventing interaction with FKBP12-rapamycin. *J Biol Chem* 1995; 270: 27531-7.
 21. 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* 1995; 82: 121-30.
 22. Morice WG, Wiederrecht G, Brunn GJ, Siekierka JJ, Abraham RT. Rapamycin inhibition of interleukin-2-dependent p33cdk2 and p34cdc2 kinase activation in T lymphocytes. *J Biol Chem* 1993; 268: 22737-45.
 23. 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* 1993; 268: 3734-8.
 24. Wells AD, Li XC, Li Y, Walsh MC, Zheng XX, Wu Z, et al. Requirement for T-cell apoptosis in the induction of peripheral transplantation tolerance. *Nat Med* 1999; 11: 1303-7.
 25. 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* 2001; 3: 572-85.
 26. 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* 1998; 285: 1104-12.
 27. Sattler M, Guengerich FP, Yun CH, Christians U, Sewing KF. Cytochrome P-450 3A enzymes are responsible for biotransformation of FK506 and rapamycin in man and rat. *Drug Metab Dispos* 1992; 20: 753-61.
 28. 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* 1998; 15: 1666-72.
 29. Zheng J, Sambol NC, Zimmerman J, et al. Population pharmacokinetics (PK) of sirolimus (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 150.
 30. Zimmerman JJ, Kahan BD. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients alter multiple oral dose administration. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 405-15.
 31. 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* 2000; 356: 194-202.
 32. Hariharan S, Tomlanovich SJ, Filo RS, Desimoz M, Wisemandle W, Townsend RW.

- Pharmacokinetics (PK) and tolerability of tacrolimus and sirolimus combination therapy in stable renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2001; 1 (Suppl 1): 406. Abstract 1074.
33. 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. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 346.
 34. Kreis H, Cisterna JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69: 1252-60.
 35. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin CH, Feng J, Krishnamurthi V, Mastonianni B, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 2002; 74: 1070-6.
 36. 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* 2000; 356: 194-202.
 37. 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* 2001; 71: 271-80.
 38. Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, et al, for the Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Sirolimus (Rapamycin)-based therapy in human renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1036-42.
 39. Kreis H, Cisterna JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, et al, for the Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69: 1252-60.
 40. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995; 60: 225-32.
 41. Kahan BD, Julian 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. *Transplantation* 1999; 68: 1526-32.
 42. Lorber MI, Besadonna GP, Friedman AL, Lorber KM, Bia MJ, Formica R, et al. The evolving role of TOR inhibitors for individualizing posttransplant immunosuppression. *Transplant Proc* 2001; 33: 3075-7.
 43. 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* 1999; 68: 701-4.
 44. Hong JC, Kahan BD. A calcineurin antagonist-free induction strategy for immunosuppression in cadaveric kidney transplant recipients at risk for delayed graft function. *Transplant* 2001; 71: 1320-8.
 45. Pescovitz MD, Govani M. Sirolimus and Mycophenolate Mofetil for calcineurin-free immunosuppression in renal transplant recipients. *AJKD* 2001; 38 (Suppl 2): S16-21.
 46. Gonwa TA, Hrick DE, Brinker K, Grinyó JM, Schena FP, for the Sirolimus renal Function Study Group. Improved renal function in sirolimus-treated renal transplant patients alter early cyclosporine elimination. *Transplant* 2002; 74: 1560-7.
 47. Jonson 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. *Transplant* 2001; 72: 777-86.
 48. Kreis H, Oberbauer R, Mota A, Claesson K, RIAD H, Campistol JM, et al, for de Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal results in superior renal allograft survival compared with a continuous combination of sirolimus and cyclosporine. *ATC* 2003. Abstract 1203.
 49. Legendre C, Mota A, Friend P, Segoloni G, Grinyó JM, Hutchison B, et al, for de Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Superior renal function after early cyclosporine withdrawal and sirolimus maintenance therapy, regardless of baseline renal function: Intent-to-treat results at 3 years. *ATC* 2003. Abstract 1225.
 50. Schena FP, Jamieson N, Colón J, Shoker A, Pena J, García Martínez J, et al, for de Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Favorable cardiovascular risk profile when sirolimus is used without cyclosporine compared to combination therapy: 3-year results

- of the rapamune maintenance regimen trial. ATC 2003. Abstract 1275.
51. Oberbauer R, Hutchison B, Eris J, Riad H, Claesson K, Lawen J, et al, for de Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Three-year assessment of health-related quality of life in sirolimus-treated kidney transplant patients after cyclosporine elimination. ATC 2003. Abstract 249.
 52. Campistol JM, Oberbauer R, Kreis H, Brault Y, Burke JT, for de Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Predicting 10-year graft survival with sirolimus used either as base therapy or in association with cyclosporine. ATC 2003. Abstract 1258.
 53. Grinyó JM, Campistol JM, Arias M, Morales JM, Gutiérrez-Colón JA, García J, et al. Sirolimus (Rapamune) en pacientes que reciben riñones de donantes aiosos. Resultados a los dos años del ensayo con mantenimiento de Rapamune. XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Bilbao 2002. Abstract 268.
 54. Ruiz JC, Campistol JM, Mota A, Prats D, Gutiérrez JA, Castro A, et al. La retirada temprana de la ciclosporina en receptores de trasplante renal que reciben sirolimus previene la progresión de las lesiones histológicas de ronicidad. XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Bilbao 2002. Abstract 274.
 55. De Matos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am, J Kidney Dis* 2000; 35: 333-46.
 56. Flechner SM, Goldfarb D, Modlein C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, et al. Kidney Transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplant* 2002; 74: 1070-6.
 57. Larson TS, Velosa JA, Prieto M, Lund WJ, Griffin MD, Gloor JM, et al. Kidney transplantation without calcineurin-inhibitors: a randomized trial of sirolimus vs tacrolimus. *American Transplant Congreso* 2002. Abstract 396.
 58. Campistol JM. Sirolimus. *American Transplant Congress* 2002. *Transplant (Conference Reports)* 2002; 2: 14-31.
 59. Grinyó JM, Campistol JM, Paul J, García J, Arias M, Morales JM, et al. Estudio piloto, aleatorizado, abierto para comparar la seguridad y eficacia de la eliminación de tacrolimus con la disminución de la dosis de tacrolimus en receptores de trasplante renal de novo tratados en el postoperatorio inmediato con sirolimus, tacrolimus y esteroides. Resultados preliminares. XXXII Congreso Nacional de la Sociedd Española de Nefrología. Bilbao 2002. Abstract 260.
 60. Grinyó JM, Campistol JM, Paul J, García J, Arias M, Morales JM, et al. A randomised, open label, pilot study to compare the safety and efficacy of tacrolimus elimination with tacrolimus dose reduction in de novo renal allograft recipients, receiving sirolimus, tacrolimus and corticosteroides in the postoperative period. Preliminary results. ATC 2002. Abstract 1018.
 61. Sahulak JA, Mayes JT, Moritz CE, Hricik DE. A prospective randomized trial of prednisone versus no prednisone maintenance therapy in cyclosporine-treated and azathioprine-treated renal transplant patients. *Transplant* 1990; 49: 327-32.
 62. Hricik DE, Knauss TC, Weigel KA, Valente JF, Siegel CT, Seaman DS, et al. Withdrawal of steroid therapy in African American kidney transplant recipients receiving sirolimus and tacrolimus. *Transplant* 2003;76: 938-42.
 63. Sarwal MM, Yorgin P, Alexander SR, Orlando P, Salvatierra O. Complete steroid free immunosuppression is both feasible and efficacious at 1 year in infant and older pediatric kidney recipients. *American Transplant Congress* 2002. Abstract 231.
 64. Mahalati K, Kahan BD. A pilot study of steroid withdrawal from kidney transplant recipients on sirolimus-cyclosporine a combination therapy. *Transplant Proc* 2001; 33: 3232-3.
 65. Mital D, Podlasek W, Jensik SC. Sirolimus-based steroid-free maintenance immunosuppression. *Transplant Proc* 2002; 34: 1709-10.
 66. Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron AJ, Gallon LG, Parker MA, Fryer JP, et al. A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous páncreas-kidney transplantation. *Transplant* 2002; 73: 169-77.
 67. Kandaswamy R, Paraskevas S, Ramcharan T, Meirelles R, Gruessner AC, Humar A, et al. A prospective randomized open-label trial of steroid avoidance (sa) vs. steroid withdrawal (sw) in simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPK) using sirolimus/tacrolimus protocol. *American Transplant Congress* 2002. Abstract 252.
 68. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toh E, Warnock GI, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immuno-

- suppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-8.
69. Egidi MF, Cowan PA, Gaber LW, Shokouh-amiri N, Nezakatgoo N, Fisher J, et al. Safety and effectiveness of abrupt calcineurin inhibitor discontinuation: a single center experience with conversion to sirolimus. ATC 2002. Abstract 1316.
70. Nour B, Egidi MF, Cowan PA, Sebastian A, Shokouh-amiri N, Vera SH, et al. Safety and effectiveness of conversion to sirolimus in liver transplant recipients with renal dysfunction. ATC 2002. Abstract 1293.
71. Egidi MF, Gaber L, Cowan PA, Lo A, Shokouh-Amiri MH, Reed L, et al. Thrombotic microangiopathy in kidney and kidney-pancreas transplant recipients: the impact of different immunosuppressive regimens. ATC 2002. Abstract 1059.
72. Schwimmer J, Nadasdy TA, Spitalnik PF, Kaplan KL, Zand MS. De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: a comparison of hemolytic uremia syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 471-9.
73. Franco-Esteve A, por el Grupo Español de Estudio del Síndrome Hemolítico Urémico/sirolimus. XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Bilbao 2002. Abstract 299.
74. Knight R, Kerman RH, Zela S, Podder H, Van Buren CT, Katz S, et al. Thymoglobulin, sirolimus and reduced-dose cyclosporine provides excellent rejection prophylaxis for pancreas transplantation. *Transplant* 2003; 75: 1301-6.
75. Kandaswamy R, Parakesvas S, Ramcharan T, Meirelles R, Gruessner AC, Humar A, et al. A prospective randomized trial of mycophenolate (MMF) vs sirolimus (SRL) in pancreas after kidney (PAK) transplantation. ATC 2002. Abstract 21.
76. Lakey JRT, Ricordi C, Hering B, DiMercurio B, Lindblad R, O'Neil J, et al. Standardization of human islet isolation for a international multi-center transplant trial. ATC 2003. Abstract 571.
77. Shapiro J, Ryan E, Paty B, McDonald C, Señor P, McCreedy T, et al. Three-year follow-up in clinical islet-alone transplant with the Edmonton protocol, and preliminary impact of infliximab and campath-1h. ATC 2003. Abstract 565.
78. Shapiro J, Hering B, Ricordi C, DiMercurio B, Lindblad R, Cagliero E, et al. International multicenter trial of islet transplantation using the Edmonton protocol in patients with type 1 diabetes. ATC 2003. Abstract 3.
79. Slaton JW, Kahan BD. Case report: Sirolimus rescue therapy for refractory renal allograft rejection. *Transplant* 1996; 61: 977-9.
80. Basu A, Ramkumar M, Gray E, Tan H, Jordan ML, Marcos A, et al. Sirolimus(SRL) as 'rescue' treatment in kidney and kidney-pancreas transplantation in patients receiving tacrolimus(Tac)-based immunosuppression. ATC 2003. Abstract 782.