



Artículo de revisión

Experiencia mexicana con el uso de sirolimus en trasplante renal. Revisión global de la literatura y análisis de sus resultados

Gustavo Martínez-Mier,* Marco T Méndez-López,[†] Luis F Budar-Fernández,[‡] Sandro F Ávila-Pardo,[§] Ernesto Soto-Miranda,[‡] Francisco Lajud-Barquín,^{||} Stefan Zilli-Hernández^{||}

* Departamento de Trasplante de Órganos. Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) 189 «Adolfo Ruiz Cortines» del Centro Médico Nacional, Veracruz, México.

[†] Departamento de Nefrología y Trasplante. Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) 189 «Adolfo Ruiz Cortines» del Centro Médico Nacional, Veracruz, México.

[§] Departamento de Nefrología y Trasplante. Hospital de Alta Especialidad de Veracruz «Virgilio Uribe», Veracruz, México.

^{||} Departamento de Investigación Médica. Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) 189 «Adolfo Ruiz Cortines» del Centro Médico Nacional, Veracruz, México.

RESUMEN

Introducción: La sobrevida de los receptores de trasplante renal ha mejorado a través de los años, sirolimus (SRL) ha probado ser benéfico en términos de función renal, histología y sobrevida del injerto. México no está exento de su uso en todas sus experiencias. El objetivo es identificar experiencias y agruparlas para hacer una recopilación de las mismas. **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática bajo los términos: «sirolimus», «rapamycin», «kidney transplantation», «mTOR» y «México» de 2005 a 2016. Los manuscritos encontrados fueron agrupados en categorías: a) estudios de colaboración internacional y b) estudios de centros mexicanos. Los estudios de centros mexicanos a su vez agrupados en: uso *de novo* de SRL, conversiones (tempranas y/o tardías) y efectos adversos. **Resultados:** Se identificaron 11 trabajos originales y 30 resúmenes. En las publicaciones internacionales se identificaron ocho publicaciones en revistas indexadas, siendo siete artículos originales y un artículo de revisión. En los estudios de investigadores mexicanos en uso de SRL *de novo* se hallaron dos reportes que utilizaron esta estrategia. En cuanto al uso de conversión a SRL fueron tres grupos de trasplante con publicaciones y memorias con resultados similares a los internacionales. Existen resúmenes de congresos que describen efectos adversos del SRL como proteinuria e hiperlipidemia. **Conclusión:** El uso de SRL en receptores de trasplante renal en México arroja una participación de colaboradores en manuscritos internacionales

ABSTRACT

Introduction: The survival of kidney transplant recipients has improved over the years, sirolimus (SRL) has proven to be beneficial in terms of renal function, histology and graft survival. Mexico is not exempt from its use in all their experiences. The aim is to identify experiences and group them together to make a collection. **Methods:** A systematic search was conducted under the terms: «sirolimus», «rapamycin», «kidney transplantation», «mTOR» and «Mexico» of 2005-2016. The manuscripts found were grouped into categories: a) international collaborative studies and b) Mexican centers studies. Mexican centers studies in turn were grouped in: *de novo* using SRL, conversions (early and/or late) and adverse effects. **Results:** 11 original papers and 30 abstracts were identified. In international publications, we identified eight publications in refereed journals, with seven original articles and a review article. In studies of Mexican researchers using SRL *de novo*, two other reports that used this strategy were found. Regarding the use of conversion to SRL, there were three transplant groups with results similar to those in publications and international reports. There are conference abstracts describing adverse effects of SRL as proteinuria and hyperlipidemia. **Conclusion:** The use of SRL in renal transplant recipients in Mexico sheds an involvement of partners in international journal manuscripts of high impact and the experience of research centers are mostly congresses memoirs

en revistas de impacto y la experiencia de centros únicos son en su mayoría resúmenes de congresos y artículos originales. No obstante, los resultados de su utilización son buenos y comparables a la experiencia internacional.

Palabras clave: Sirolimus, experiencia, trasplante renal, inmunosupresión, México.

INTRODUCCIÓN

La sobrevida de los receptores de trasplante renal ha mejorado considerablemente a través de los años, en particular desde la introducción de los inhibidores de la calcineurina (CNI), ciclosporina (CsA) y tacrolimus (Tac). Estos fármacos constituyen la piedra angular de la terapia de inmunosupresión para el trasplante renal. CsA o Tac usados en combinación con ácido micofenólico (MPA), esteroides y terapia de inducción han reducido el número de episodios de rechazo agudo (BPAR) a < 10% logrando una sobrevida un año posterior al trasplante de 95% en trasplantes de donador vivo.¹ Pese a que los resultados tempranos han mejorado la tasa de pérdida del injerto tardío, permanece relativamente constante.² Los cambios histopatológicos en los riñones durante la disfunción tardía del injerto son resultado de una constelación de factores inmunológicos y no inmunológicos involucrados en el inicio y progresión de la lesión histológica.³⁻⁵ Los cambios histopatológicos aunados a la nefrotoxicidad de los CNI con una prevalencia de 67.2-93.5% a los 5 años son universales a los 10 años en biopsias protocolizadas de 1 a 10 años posteriores al trasplante.⁴ Deben buscarse alternativas para el uso crónico de CNI para mejorar los resultados a largo plazo de sobrevida del injerto por medio de regímenes inmunosupresores eficaces que carezcan de efectos neurotóxicos. En este contexto sirolimus (SRL) ha probado ser benéfico en términos de función renal,⁶ histología renal⁷ y sobrevida del injerto.⁸

El SRL es una lactona macrocíclica aislada de una cepa de *Streptomyces hygroscopicus*, es un agente de inmunosupresión que inhibe la vía de señalización molecular mTOR llevando al cese a los ciclos celulares de varias células incluyendo los linfocitos B y T.⁹ Se ha demostrado la eficacia y tolerabilidad de SRL en varios ensayos clínicos.^{10,11} En el trasplante SRL en combinación con varias drogas inmunosupresoras ha probado ser un poderoso agente capaz de prevenir los episodios de rechazo agudo del injerto. Aunado a su efecto inmunosupresor, es un agente no neurotóxico que muestra

and original articles. However, the results of their use are good and comparable to international experience.

Key words: Sirolimus, experience, renal transplantation, immunosuppression, Mexico.

acciones antiproliferativas en las células humanas de músculo liso, una propiedad que reduce el engrosamiento de la íntima en modelos de lesión vascular.¹² Además SRL ejerce efectos antitumorales por medio de varios mecanismos,¹³ así como también una baja incidencia de infección por citomegalovirus (CMV).¹⁴

La experiencia clínica en el uso de SRL durante el trasplante renal puede clasificarse de acuerdo con el tiempo de introducción del SRL durante la evolución y el manejo de la inmunosupresión. Se reconocen tres momentos principales de su introducción: i) uso *de novo*: sea en combinación con ICN o sin él;¹⁵⁻²⁵ ii) conversión temprana: sea con minimización del ICN o eliminación de la misma²⁶⁻³⁰ y iii) conversión tardía con eliminación del ICN.³¹⁻³³ Hoy en día, dado que el uso *de novo* de SRL sin ICN no demostró superioridad en los parámetros de eficacia y seguridad del trasplante en comparación con tacrolimus/micofenolato, la principal indicación clínica del uso del SRL es la conversión, sea ésta temprana o tardía.

Nuestro país no está exento del uso de SRL en todas sus experiencias. Esta experiencia se ha utilizado para estudios en colaboración internacional, multicéntricos nacionales y experiencias de centro único. El objetivo de este trabajo es identificar estas experiencias y agruparlas para hacer una breve recopilación de las mismas.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en la biblioteca MEDLINE del NCBI, LILACS, REDALYC, Medigraphic e IMBIOMED bajo los términos: «sirolimus», «rapamycin», «kidney transplantation», «mTOR» y «México» desde 2005 hasta 2016. Se efectuó una búsqueda en las memorias de los congresos de trasplante más importantes a nivel mundial: i) Congreso Americano de Trasplantes (ATC) (2004-2016), Congreso Mundial de Trasplantes (WTC) (2004-2015), Congreso de la Sociedad Europea de Trasplantes (ESOT) (2005-2015) y los resúmenes del Congreso Mexicano de Trasplantes (SMT) 2005 al 2016.

Los resúmenes de congreso y manuscritos encontrados fueron agrupados dentro de las siguientes categorías: a) estudios de colaboración internacional y b) estudios de centros mexicanos. Los estudios de centros mexicanos a su vez fueron agrupados en las siguientes categorías: uso *de novo* de SRL, conversiones (tempranas y/o tardías) y efectos adversos.

RESULTADOS

Mediante la metodología anteriormente descrita, se identificaron para el análisis un total de 11 trabajos originales y 30 resúmenes de congreso.

Publicaciones en colaboración internacional

Se identificaron ocho publicaciones en revistas indexadas que corresponden a siete artículos originales y a un artículo de revisión. Asimismo se encontraron siete resúmenes de congreso. De estos resúmenes de congreso tres son trabajos preliminares de tres de los siete artículos originales.

Arellano EA, en colaboración con centros europeos, publicó en 2008 un estudio en el que se evaluó la influencia del SRL en el peso corporal de un modelo en ratas^{34,35} y posteriormente en humanos.³⁴ El uso de SRL en ratas Wistar produjo una disminución en la curva de ganancia de peso y en su IMC y disminución en el diámetro de sus adipocitos, mismos resultados obtenidos en su grupo con pacientes trasplantados dos años posteriores al trasplante renal. El mismo autor junto con el mismo grupo de colaboración española, alemana y portuguesa evaluaron en 2009 el uso de SRL como monoterapia³⁶ descubriendo en 50 pacientes que la monoterapia con SRL en receptores de trasplante renal es un agente con un buen perfil de seguridad y es útil en la prevención del rechazo agudo tardío, observando un efecto positivo en la morbilidad por enfermedad cardiovascular, efecto antineoplásico y el aumento de la sobrevida global del paciente así como de la función del injerto. Los resultados preliminares de este estudio fueron expuestos en 2007 con idénticas conclusiones.^{37,38} Este mismo grupo ha realizado estudios de ciencia básica en ratas Wistar con reducción de masa renal, el SRL fue capaz de reducir la progresión de la proteinuria.³⁹ Otro estudio realizado con células progenitoras eritroides aisladas de pacientes sanos y pacientes trasplantados cultivadas en presencia o ausencia de SRL reveló que el grupo expuesto a SRL mostraba menor número de colonias eritroides en los cultivos.⁴⁰

Alberú J, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán participó en el estudio CONVERT en el que se aleatorizó en diferentes momentos la conversión de CNI a SRL. Este estudio publicado en 2009 concluyó que el uso de SRL en pacientes con un filtrado glomerular basal mayor de 40 mL/min se asocia a una excelente sobrevida del paciente y del injerto, mayor proteinuria y menor incidencia de malignidad comparado con el grupo de pacientes que continuaron con CNI a 24 meses de conversión.²⁶ Otra publicación de este grupo en 2011 comparó la aparición de patología maligna en los dos grupos observando que los pacientes que recibieron SRL presentaron una menor incidencia de cáncer de piel no melanoma que los pacientes con CNI y una disminución de otras neoplasias (melanoma, pulmón, mama, cervicouterino, endometrial y renal), pero estos datos no fueron estadísticamente significativos.⁴¹ En 2015 otro estudio multicéntrico con participación de Alberú evaluó el efecto del ramipril en la proteinuria de los pacientes convertidos a SRL de forma prospectiva en 264 pacientes contra placebo, encontrando que el ramipril reduce la proteinuria un año después de la conversión sin afectar la TFGe o el número de rechazos agudos y conservando el perfil de seguridad de SRL.⁴²

Juárez de la Cruz F, en colaboración con 10 países, siguió durante cinco años de manera prospectiva a 718 receptores de trasplante renal tratados con SRL con o sin CNI, los cuales revelaron que existen resultados heterogéneos del trasplante cuando se utiliza SRL en combinación con diferentes agentes inmunosupresores; sin embargo, los pacientes que abandonaron el régimen con SRL tuvieron mayores episodios de rechazo y menor sobrevida del injerto.⁴³

Reyes-Acevedo R. formó parte del índice de autores del estudio Symphony en sus resultados a tres años durante los que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la función del injerto de los grupos de estudio (i) MMF/Tac/CsA dosis estándar, ii) MMF/Tac/CsA bajas dosis y iii) MMF/Tac/SRL dosis bajas); no obstante, en contraste con otros estudios el grupo que recibió SRL mostró menor TFGe que el grupo MMF/Tac/CsA a dosis estándar.⁴⁴

Alberú junto con Martínez-Mier participaron en una revisión junto con un grupo de investigadores internacionales en la que ilustraron la experiencia del uso de SRL durante los primeros 12 meses postrasplante y cómo, cuándo y a quién debe iniciarse esta terapia así como el manejo de los efectos adversos asociados al uso de este fármaco. Se concluyó que regímenes de

conversión a SRL desde regímenes basados en CNI han mostrado que existe una mejoría en la función renal a corto y largo plazo evitando el rechazo agudo, preservando la histología renal y disminuyendo el riesgo de cáncer.⁴⁵

Estudios de centros mexicanos

Uso de SRL *de novo*

A pesar de que el uso de SRL *de novo* como esquema de inmunosupresión no demostró ser una estrategia superior al estándar de oro (ICN/MMF/esteroides), existen dos reportes mexicanos que utilizan esta estrategia. Melchor y cols.⁴⁶ dentro de los resúmenes del WTC en 2004 describieron la experiencia de su grupo en el uso de SRL *de novo* con y sin ciclosporina (CSA) con seguimiento a tres años. El estudio consistió en tres brazos: grupo SRL (SRL/azatriopina/esteroides), grupo SRL + CSA y el grupo CSA. Nuestro grupo exploró también el uso de SRL *de novo* (SRL/MMF) con dosis de carga y dosis de mantenimiento superior al estudio previo, utilizando CSA/MMF/esteroides como grupo control y seguimiento a cinco años.⁴⁷⁻⁴⁹ Ambos estudios fueron en trasplantes de donante vivo. Sus

principales resultados se muestran en el *cuadro 1*. Mención aparte merece el uso de SRL en combinación con CsA y MMF sin esteroides, el cual fue utilizado con aparentes buenos resultados por un grupo de Guadalajara con una sobrevida de injerto-paciente a cuatro años de 94%, resultados presentados durante un congreso de la ESOT.⁵⁰

Conversión a SRL

Se distinguen tres grupos con publicaciones y memorias de congresos sobre el uso de SRL en conversión. El servicio de trasplante renal del Hospital Juárez participó en un reporte multicéntrico en 2005 utilizando el SRL como rescate para nefropatía crónica de injerto documentada con biopsia.⁵¹ De un total de 16 pacientes del estudio con un promedio de 5.6 años postrasplante, 7 pacientes se convirtieron a SRL (4 con SRL/MMF y 3 con SRL/MMF/prednisona) con una dosis de SRL de 2 mg/día y MMF 1 g/día. A los cuatro meses se observó un incremento en la depuración de creatinina promedio de 6 mL/min en los pacientes tratados con SRL.⁵¹ En 2011 este grupo expuso su reporte en el congreso de la SMT en el que incluyeron 12 pacientes con un tiempo postrasplante de 39 meses y

Cuadro 1. Experiencia mexicana con uso de *novo* de SRL.

Autor	n	Seguimiento (años)	Grupos (n)	Edad (años)	Inducción (n)	Dosis	Rechazo (%)	Creatinina sérica 1 año (mg/dL)	Creatinina sérica 5 años (mg/dL)	Sobrevida injerto (%)
Melchor ⁴⁶	33	3	SRL: SRL/AZA/est (12)	SRL: 30.8	SRL: 11/12	SRL: 2 mg/día	SRL: 8.3%	SRL: 0.9 mg/dL	SRL: na	SRL: 83.3%
			SRL+ CSA (11)	SRL + CSA: 37.3	SRL + CSA: na	CSA: 4 mg/kg/día	SRL + CSA: 18%	SRL + CSA: 1.1 mg/dL	SRL + CSA: na	SRL + CSA: 90.9%
			CSA: CSA/AZA/est (11)	CSA: 30.9	CSA: na	AZA: 2 mg/kg/día	CSA: 45%	CSA: 1.4 mg/dL	CSA: na	CSA: 90.9%
Martínez Mier ⁴⁷⁻⁴⁹	41	5	SRL: SRL/MMF/est (20)	SRL: 29.6	SRL: 8/20	SRL: carga 10 mg D0 3 mg/m ² /ASC/día	SRL: 11.1%	SRL: 1.34 mg/dL	SRL: 1.6 mg/dL	SRL: 90%
			CSA: CSA/MMF/est (21)	CSA: 31.2	CSA: 3/21	CSA: 4-8 mg/kg/día MMF: 2 g/día	CSA: 17.7%	CSA: 1.3 mg/dL	CSA: 1.49 mg/dL	CSA: 80.9%

SRL: sirolimus, CSA: ciclosporina; AZA: azatriopina; MMF: micofenolato mofetil; est: esteroides; ASC: área de superficie corporal.

seguimiento promedio a 13 meses, demostrando una disminución en la creatinina sérica de 37% comparada contra la basal y un aumento del uso de antilipemiantes de 33%.⁵²

La Unidad de Trasplantes y el Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza en México, D.F. han demostrado a través de congresos nacionales ser uno de los centros con mayor uso de conversión de SRL como tratamiento para la nefropatía crónica de injerto (conversión tardía).⁵³⁻⁵⁵ Su esquema de utilización ha presentado una disminución estadísticamente significativa y un aumento similar de la tasa de filtración glomerular hasta en un seguimiento de 60 meses.⁵⁴ También fueron capaces de identificar factores asociados a la conversión a SRL, tales como la proteinuria mayor de 1 g/día y el antecedente de rechazo previos a la conversión como factores de riesgo para el fracaso (pérdida de injerto) en esta estrategia.⁵⁵

Nuestro grupo ha publicado tres manuscritos sobre uso de SRL en conversión: dos de conversión tardía por nefropatía/disfunción de injerto y otro sobre conversión temprana.^{27,56,57} En los tres manuscritos hubo una mejoría estadísticamente significativa de la función del injerto desde los seis meses de la conversión hasta un seguimiento de dos años. La tasa de rechazo posterior a la conversión fue inferior a 10%^{27,57} y la sobrevivencia cercana a 100% en todos.⁵⁷ En todas nuestras conversiones hubo un aumento en la proteinuria y en el perfil de lípidos, también la proteinuria menor de 500 mg/día fue identificada como un factor pronóstico para la conversión exitosa a SRL (*Cuadro 2*).⁵⁷ Finalmente, aunque no es una conversión tal cual, Guerrero-González et al.⁵⁸ presentaron en 2011 durante el congreso de la SMT un ejemplo de monoterapia con SRL en un paciente a tres años de su trasplante con buenos resultados.

Efectos adversos

Los dos principales efectos adversos que se han asociado de manera notable al uso de SRL son la aparición de proteinuria^{26,27,30,42,45} y la hiperlipidemia,^{8,21,24,26-30} que no han sido la excepción en los trabajos mexicanos expuestos durante el congreso de la SMT. Mustafá-Cortes et al.⁵⁹ presentaron un incremento en la proteinuria de 69% en pacientes con TFG normal posterior al uso en conversión de SRL. Álvarez-Rangel, además de mencionar la proteinuria en sus estudios de conversión,⁵³⁻⁵⁵ presentó un resumen específico mencionando la alta incidencia de proteinuria (89%)

en los pacientes en tratamiento con SRL, siendo más de la mitad en rangos no nefróticos y con un control de 97%.⁶⁰ Nuestro grupo también ha manifestado la proteinuria como efecto adverso del uso del SRL en cualquiera de las formas en las que lo hemos utilizado.^{27,47-49,56,57} Cazares-Campos et al.^{61,62} de Guadalajara han demostrado consecutivamente que las alteraciones más comunes asociadas al uso de SRL en pacientes receptores de trasplante renal a un año son la hiperlipidemia y un perfil metabólico menos sano que en pacientes con inhibidores de calcineurina.

Finalmente, existe una serie de estudios que reportan desde una incidencia menor de efectos adversos con el uso de SRL en su población,⁶³ pasando por reportes de otros efectos menos comunes como manifestaciones pulmonares,^{64,65} quirúrgicas⁶⁶ y antiproliferativas⁶⁷ conocidas del uso del SRL hasta infecciosas⁶⁸⁻⁷⁰ que, más que por el uso de SRL, están propiamente relacionadas con efectos de inmunosupresión *per se*.

CONCLUSIONES

La búsqueda del uso del SRL en receptores de trasplante renal en México termina arrojando una intensa participación de colaboradores en manuscritos clave internacionales en revistas de alto factor de impacto. La experiencia de centros únicos son en su mayoría resúmenes de congresos y son escasos los artículos originales publicados. No obstante, los resultados de su utilización son buenos y muy comparables a la experiencia internacional con o sin participación mexicana. Los profesionales de trasplante conocen perfectamente la prescripción y el manejo del fármaco, así como sus efectos tanto de terapéutica como adversos. Pese a ello, esta búsqueda logró identificar muy pocos manuscritos sobre la utilización temprana del SRL, la cual es el enfoque más actual del uso del fármaco. Desconocemos las razones de esto, pero esperamos que el presente manuscrito incite a agrupar la experiencia del uso de SRL en inicio/conversión temprana con y sin ICN para divulgarla conducentemente.

El análisis detallado de la bibliografía seleccionada es también un reflejo de la actividad de trasplantes de nuestro país, en virtud de que la gran mayoría de los trabajos provienen de centros de trasplante ubicados en el Instituto Mexicano del Seguro Social, como Centro Médico Nacional Siglo XXI, Centro Médico Nacional La Raza en sus dos hospitales y otros centros de trasplante fuera de la ciudad de México pertenecientes a esta institución (Guadalajara, Monterrey, Puebla,

Cuadro 2. Estudios mexicanos sobre uso de SRL en conversión.

Autor	Referencia	Año	n	Conversión (meses)	Edad (años)	Inmunosupresión (%)	Niveles (ng/mL)	CR 0 meses (mg/dL)	CR 6 meses (mg/dL)	CR 12 meses (mg/dL)	CR 24 meses (mg/dL)	CR 36 meses (mg/dL)	Proteinuria	Lípidos	Factores de riesgo
Álvarez-Rangel	53	2009	48	Tardía (13.4)	27.2	SRL/MMF/ EST (72.9)	9.7	1.78	1.59*	1.6*			NS	ND	ND
Álvarez-Rangel	54	2013	136	Tardía (ND)	26.2	SRL/AZA/ EST (27.1)	53.1	59.2	64*						
Álvarez-Rangel	55	2015	181	Tardía (15.8)	29.7	ND	10.2	1.77 ND	1.54* ND*	1.53* ND*	1.53* ND*	1.61* ND*	Aumento* Aumento*	Aumento*	ND
Martínez-Mier	56	2006	15	Tardía (44)	32.3	SRL/MMF/ EST	8-12.0	2.75	1.97*					NS	Fracaso Proteinuria > 1 g/día
	27	2010	39	Tardía (55.2)	24.9	SRL/MMF/ EST	9.9	ND	ND*	ND*	ND*	ND*	Aumento* Aumento* (NS)	Aumento (NS)	Rechazo agudo previo Hiperuricemia > 8.5 mg/dL
				Temprana (6.1)	29.6	SRL/MMF/ EST	5.9	38.5	45.5*	44.7*	48.3*				Éxito Proteinuria < 500 mg/día
	57	2013	32		29.6			1.46 59.1	1.3* 68.4*	1.33* 68*	1.33 69.5		Aumento* Aumento*	Aumento*	ND

SRL: sirolimus; MMF: micofenolato mofetilo; EST: esteroides; ND: no descriptor; NS: no significativo; *: estadísticamente significativo

Torreón y Veracruz, en orden alfabético). Otros sitios también contribuyen a que esta bibliografía se encuentre en las mismas ciudades (Ciudad de México y Monterrey) así como Aguascalientes.

Por último, estos esfuerzos de participación internacional en colaboración con estudios multicéntricos y esta recopilación de experiencias de estudios de centro único deben motivarnos a generar estudios multicéntricos con el uso de SRL, lo que llevaría a una información más amplia y útil con resultados enfocados en el mejor cuidado de nuestros pacientes de trasplante en un largo plazo.

REFERENCIAS

- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000; 342 (9): 605-612.
- Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant*. 2004; 4 (3): 378-383.
- Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002; 346 (8): 580-590.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003; 349 (24): 2326-2333.
- Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int*. 1999; 56 (3): 783-793.
- Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. 2001; 72 (5): 777-786.
- Mota A, Arias M, Taskinen EI, Paavonen T, Brault Y, Legendre C et al. Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant*. 2004; 4 (6): 953-961.
- Morales JM, Campistol JM, Kreis H, Mourad G, Eris J, Schena FP et al. Sirolimus-based therapy with or without cyclosporine: long-term follow-up in renal transplant patients. *Transplant Proc*. 2005; 37 (2): 693-696.
- Kahan BD, Chang JY, Sehgal SN. Preclinical evaluation of a new potent immunosuppressive agent, rapamycin. *Transplantation*. 1991; 52 (2): 185-191.
- Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet*. 2000; 356 (9225): 194-202.
- 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 (2): 271-280.
- Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G et al. Sirolimus in *de novo* heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation*. 2004; 110 (17): 2694-2700.
- Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2002; 8 (2): 128-135.
- Ozaki KS, Câmara NO, Galante NZ, Camargo LF, Pacheco-Silva A. Decreased Cytomegalovirus infection after antilymphocyte therapy in sirolimus-treated renal transplant patients. *Int Immunopharmacol*. 2005; 5 (1): 103-106.
- Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*. 1999; 67 (7): 1036-1042.
- Kreis H, Cisterne 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 (7): 1252-1260.
- Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andres A et al. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2002; 2 (5): 436-442.
- Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation*. 2002; 74 (8): 1070-1076.
- Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant*. 2006; 6 (3): 514-522.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007; 357 (25): 2562-2575.
- Flechner SM. A randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of two different sirolimus (SRL) regimens with tacrolimus (TAC) + mycophenolate mofetil (MMF) in *de novo* renal allograft recipients: preliminary 2-year efficacy results from the ORION Trial. *Am J Transplant*. 2008; 8: 254.
- Büchler M, Caillard S, Barbier S, Thervet E, Toupance O, Mazouz H et al. Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. *Am J Transplant*. 2007; 7 (11): 2522-2531.
- Pearson TC, Mulgaonkar S, Patel A et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF)/sirolimus (SRL) maintenance therapy after calcineurin inhibitor (CNI) withdrawal in renal transplant recipients: final results of the Spare-the-Nephron (STN) trial. *Am J Transplant*. 2008; 8 (suppl 2): 213.
- Lebranchu Y, Snaoudj R, Toupance O, Weestel PF, Hurault de Ligny B, Buchler M et al. Five-year results of a randomized trial comparing *de novo* sirolimus and cyclosporine in renal transplantation: the SPIESSER study. *Am J Transplant*. 2012; 12 (7): 1801-1810.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007; 357 (25): 2562-2575.
- Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009; 87 (2): 233-242.
- Martínez-Mier G, Avila-Pardo SF, Méndez-López MT, Budar-Fernández LF. Long-term results after conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in renal transplant patients. *Clin Transplant*. 2010; 24 (4): 467-473.

28. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *Am J Transplant.* 2009; 9 (5): 1115-1123.
29. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *Am J Transplant.* 2009; 9 (5): 1115-1123.
30. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. *Kidney Int.* 2011; 79 (8): 897-907.
31. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J et al. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl Int.* 2005; 18 (1): 22-28.
32. Watson CJ, Firth J, Williams PF, Bradley JR, Pritchard N, Chaudhry A et al. A randomized controlled trial of late conversion from CNi-based to sirolimus-based immunosuppression following renal transplantation. *Am J Transplant.* 2005; 5 (10): 2496-2503.
33. Wali RK, Mohanlal V, Ramos E, Blahut S, Drachenberg C, Papadimitriou J et al. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and rescue immunosuppression with sirolimus-based therapy in renal transplant recipients with moderate to severe renal dysfunction. *Am J Transplant.* 2007; 7 (6): 1572-1583.
34. Rovira J, Marcelo Arellano E, Burke JT, Brault Y, Moya-Rull D, Bañón-Maneus E et al. Effect of mTOR inhibitor on body weight: from an experimental rat model to human transplant patients. *Transpl Int.* 2008; 21 (10): 992-998.
35. Rovira J, Arellano EM, Bañón-Maneus E et al. Chronic sirolimus treatment affects body weight in an experimental model. *Transplant Int.* 2007; 20 (S2): 97.
36. Pinto JR, Arellano-Torres EM, Franco A et al. Sirolimus monotherapy as maintenance immunosuppression: a multicenter experience. *Transplant Int.* 2010; 23: 307-312.
37. Arellano EM, Oppenheimer F, Campistol JM et al. Sirolimus monotherapy as maintenance immunosuppression: single center experience in 50 kidney transplant patients. *Am J Transpl.* 2007; 7 (S2): 444.
38. Arellano EM, Rovira J, Oppenheimer F et al. Sirolimus monotherapy as maintenance immunosuppression: single center experience in 50 kidney transplant patients. *Transplant Intl.* 2007; 20 (S2): 329.
39. Rovira J, Diekmann F, Arellano EM et al. Sirolimus treatment is beneficial if given prophylactically or late after renal mass reduction. *Am J Transplant.* 2008; 8 (S2): 422.
40. Arellano EM, Diaz M, Rovira J et al. mTOR inhibition reduces the number of colony forming units of erythroid progenitor cells. *Am J Transplant.* 2008; 8 (S2): 253.
41. Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation.* 2011; 92 (3): 303-310.
42. Mandelbrot DA, Alberú J, Barama A et al. Effect of ramipril on urinary protein excretion in maintenance renal transplant patients converted to sirolimus. *Am J Transplant.* 2015; 15 (12): 3174-3184.
43. Pescovitz MD, Nezakatgoo N, Lorber MI et al. Prospective observational study of sirolimus as primary immunosuppression after renal transplantation. *Transplantation.* 2009; 88 (8): 1010-1018.
44. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H et al. Calcineurin inhibitor minimization in the symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9: 1876-1885.
45. Rial MC, Abbud-Filho M, Torres-Goncalves R et al. Individualizing early use of sirolimus in renal transplantation. *Transplantation Proc.* 2010; 42: 4518-4525.
46. Melchor JL, Cruz M, Bernal J. Sirolimus *de novo* with and without cyclosporine in kidney transplantation. A single center experience. *Transplantation.* 2004; 78 (2): 663-664.
47. Martínez-Mier G, Méndez-López MT, Budar-Fernández LF et al. Living related kidney transplantation without calcineurin inhibitors: initial experience in a Mexican center. *Transplantation.* 2006; 82 (11): 1533-1536.
48. Martínez-Mier G, Méndez-López MT, Budar-Fernández LF et al. Living related kidney transplantation without calcineurin inhibitors: 3-year results of a randomized prospective trial in a Mexican center. *Am J Transplant.* 2009; 9 (S2): 500 Abstract 1098.
49. Martínez-Mier G, Ávila-Pardo SF, Méndez-López MT et al. Results 5 years after living donor renal transplantation without calcineurin inhibitors. *Nefrologia.* 2014; 34 (4): 531-534.
50. Sánchez-Rodríguez T, Solano E, Covarrubias M et al. Improved renal function with cyclosporine A (CsA) low dose in sirolimus-treated renal transplant pediatric patients: 4 years results. *Transplant Int.* 2005; 18 (S1): 52-249.
51. Gómez-Trejo JC, González-Tejeda VM, Bazan-Borges A et al. Tratamiento de rescate para nefropatía crónica de injerto. Experiencia de 2 centros hospitalarios. *Rev Hosp Juárez Mex.* 2005; 72 (1): 4-9.
52. Espinoza-Hernández R, Bazán-Borges A, González-González A et al. Cambio de inmunosupresor inhibidor de la calcineurina por sirolimus en pacientes trasplantados renales en el Hospital Juárez de México. Reporte Preliminar. Resumen 39. XV Congreso SMT. Septiembre 2011, Mérida, Yuc. México.
53. Álvarez-Rangel LE, Castillo-Rodríguez JS, García-Nandayapa G et al. Conversión a inmunosupresión basada en sirolimus en receptores de donante vivo con disfunción crónica de injerto en el Centro Médico Nacional La Raza. Trabajo libre 6. XIII Congreso SMT. Septiembre 2009, Cancún, Q. Roo. México.
54. Álvarez-Rangel LE, Castillo-Rodríguez JS, Martínez-Guillen P et al. Resultados a mediano plazo de la conversión a sirolimus en pacientes con disfunción crónica de injerto. *Rev Mex Trasp.* 2013; 2 (Supl.1): S20.
55. Álvarez-Rangel LE, Martínez-Guillen, P, Sancen-Martínez MR et al. Factores pre- y post- conversión a sirolimus que predicen la pérdida del injerto a largo plazo en receptores de trasplante renal. *Rev Mex Trasp.* 2015; 4 (Supl. 1): S133.
56. Martínez-Mier G, Méndez-López MT, Estrada-Oros J, Budar-Fernández LF, Soto-González JL, Méndez-Machado GF et al. Rapid conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus for renal function deterioration in living related kidney transplant recipients: initial experience in a Mexican center. *Arch Med Res.* 2006; 37 (5): 635-638.
57. Martínez-Mier G, Méndez-López MT, Budar-Fernández LF, Ávila-Pardo SF, González-Velázquez F. Conversión temprana de los inhibidores de la calcineurina (ICN) a sirolimus (SRL) como terapia de mantenimiento en pacientes con trasplante renal: 2 años de seguimiento prospectivo. *Rev Mex Trasp.* 2013; 2: 42-49.
58. González-Guerrero E, Pérez-Ramírez JL, Sánchez-Martínez C et al. Monoterapia con sirolimus en trasplante renal. Presentación de caso y revisión de la literatura. Trabajo libre R30. XV Congreso SMT Septiembre 2011, Mérida Yuc. México.
59. Mustafá-Cortes R, Varela-Gutiérrez JE, Barrón-Sixto JM et al. Prevalencia de proteinuria asociada a sirolimus en trasplante renal. *Rev Mex Trasp.* 2013; 2 (Supl. 1): S51.

60. Álvarez-Rangel LE, Martínez-Guillen P, Castillo-Rodríguez JS et al. Proteinuria en pacientes con disfunción crónica de injerto en terapia con inhibidores de mTOR. *Rev Mex Trasp.* 2014; 3 (Supl. 1): S9.
61. Cazares-Campos I, Rico-Portillo AP, Chávez-Valencia V et al. Alteraciones nutricionales y metabólicas en pacientes con más de un año de trasplante renal. *Rev Mex Trasp.* 2013; 2 (Supl. 1): S1-2.
62. Cazares-Campos I, Chavarria-Ávila E, Parra-Ávila I et al. Prevalencia de alteraciones metabólicas en pacientes con trasplante renal mayor a un año. *Rev Mex Trasp.* 2015; 4 (Supl. 1): S119.
63. Barragán-Salas C, Vázquez-Peña G, Valdovinos-Chávez et al. El uso de sirolimus en pacientes receptores de trasplante renal reduce el número de efectos adversos. Trabajo libre 22. XIII Congreso SMT. 2009. Cancún, Q. Roo.
64. González-González A, Bazán-Borges A, Vargas-Bravo A et al. Cambio de inhibidor de la calcineurina a inhibidor de mTOR como causa de neumonitis en paciente con trasplante renal. Resumen 19. XV Congreso SMT. Septiembre 2011, Mérida, Yuc. México.
65. Parra-Ávila I, Parra-Michel R, Parra-Lomeli H et al. Glomerulonefritis postrasplante tras conversión a SRL. *Rev Mex Trasp.* 2013; 2 (Supl. 1): S30-S31.
66. Solís-Vargas E, Jalomo-Martínez B, Parra-Michel R et al. Linfocel tardío en trasplantado renal. *Rev Mex Trasp.* 2015; 4 (Supl. 1): S59.
67. Barcena JC, Robledo A, Cruz J. Efecto antiproliferativo del sirolimus en tumor sincrónico del injerto renal. Reporte de un caso. *Rev Mex Trasp.* 2015; 4 (Supl. 1): S56.
68. Hernández-Domínguez M, Porras-Ramos M, Muñiz-Toledo V et al. Absceso izQUIORRECTAL en un paciente trasplantado tratado con sirolimus. Trabajo libre 14. XIII Congreso SMT 2008. Acapulco, Gro.
69. Quintal-Sosa E, Lima-Morales R, Bazán-Borges R et al. Infección por virus de varicela en un paciente con trasplante renal. Reporte de un caso. *Rev Mex Trasp.* 2014; 3 (Supl. 1): S23.
70. León-Toledo I, Parra-Michel R, Pérez-Pacheco EA et al. Brucelosis aguda y recidiva en un receptor de trasplante renal: primer caso reporte en México. *Rev Mex Trasp.* 2013; 2 (Supl. 1): S24.

Correspondencia:

Gustavo Martínez-Mier

Corporativo San Gabriel
Alacio Pérez Núm. 928, Consultorio 314,
entre Carmen Serdán y 20 de Noviembre,
Colonia Zaragoza, 91910, Veracruz, México.
Teléfono: (229) 932 77 82
E-mail: gmtzmier@gmail.com