



Artículo original

Estudio con duración de seis meses, de brazo individual y etiqueta abierta acerca de la eficacia y seguridad del everolimus en receptores de trasplante renal de novo

A six month, single centre, open, single arm study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of everolimus in combination with neoral and steroids for the prophylaxis of acute rejection after kidney transplantation

Federico Javier Juárez-de la Cruz,* Carmen Yolanda Barrios-Reyes†

* Jefe Departamento de Trasplantes (1987-2015), Cirugía de Trasplantes.

†Cirujano adscrito Departamento de Trasplantes (1994-2015), Cirugía de Trasplantes.

Departamento de Trasplantes, Hospital de Especialidades Núm. 71. Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón.

RESUMEN

Introducción: Everolimus es un inhibidor mTOR que ayuda a evitar el rechazo crónico y disminuye la incidencia de los episodios de rechazo agudo. **Material y métodos:** Estudio de seis meses, abierto, para evaluar la seguridad y eficacia del everolimus en combinación con neoral y esteroides en pacientes con trasplante renal de donador vivo. La dosis total de everolimus fue de 3 mg/día en dos dosis. Las evaluaciones fueron a nivel basal, días siete, 14 y 28 hasta los seis meses y se continuaron hasta un año. **Resultados:** Total de 20 pacientes (12 mujeres y 8 hombres) con edad, 39.2 ± 10.2 años; el estudio se completó en 17 pacientes, y tres pacientes lo descontinuaron: uno por leucopenia; uno por trombocitopenia y otro por nefropatía crónica. Se presentó rechazo agudo en 10% (dos casos). Los eventos adversos fueron: hipercolesterolemia en 13 pacientes (65.0%), hipertrigliceridemia en 10 (50.0%) y faringitis en 5 (25%). Los niveles de everolimus se mantuvieron entre 5 a 10 ng/mL. No se presentaron complicaciones de herida quirúrgica ni linfocelos y no hubo defunciones. Los niveles de creatinina se mantuvieron en 1.6 mg/dL que fueron asociados a niveles de ciclosporina (C0) arriba de 100 ng/mL. Después de los seis meses se redujo el nivel de C-0 a 75 ng/mL y los niveles de creatinina disminuyeron a 1.2 mg/dL. **Conclusión:** El everolimus es un inmunosupresor seguro y eficaz con propiedades antiproliferativas para el uso en trasplante de órganos sólidos.

ABSTRACT

Introduction: Everolimus is an M-TOR inhibitor and help to prevent chronic allograft nephropathy and acute rejection episodes. **Material and methods:** Open six month study to evaluate the safety and efficacy of everolimus in combination with neoral and steroids in patients with living donor kidney transplant. Total dose of everolimus was 3 mg/day divided in two doses. The evaluations were done at basal, 7, 14 and 28 days through six months and followed to one year. **Results:** Total of 20 patients (12 women and 8 men) with 39.2 ± 10.2 years of age. The study was completed in 17 patients and three of them were lost: one with leucopenia, one with thrombocytopenia and the other with chronic allograft nephropathy. There was a 10% incidence of acute rejection and there were no deaths. The adverse effects: hypercholesterolemia in 13 patients (65%), hypertriglyceridemia in 10 (50%) and pharyngitis in 5 (25%). There were no surgical wound complications and no lymphocelos. The serum everolimus levels were between 5 and 10 ng/mL. Serum creatinine was maintained in 1.6 mg/dL and was related to cyclosporine trough levels (C0) above 100 ng/mL; after the first six months the C0 level was dropped to 75 ng/ml and the serum creatinine level dropped to 1.2 mg/dL. **Conclusion:** Everolimus is an effective and potent immunosuppressor agent with no nephrotoxicity and can be used safely in organ transplantation.



Palabras clave: Trasplante renal, everolimus, trasplante de órganos, rechazo, rechazo agudo, everolimus, RAD-SDZ, inhibidores m-TOR.

Keywords: Kidney transplantation, everolimus, organ transplantation, rejection, acute rejection, everolimus, RAD-SDZ, m-TOR inhibitors.

INTRODUCCIÓN

La terapia inmunosupresora con ciclosporina A (ciclosporin, ciclosporina, CsA, Sandimmune®, Neoral®) ha mejorado de forma significativa la sobrevida a largo plazo de los pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos.¹⁻³ Los actuales regímenes inmunosupresores (con CsA, tacrolimus, MMF, y sirolimus) han llevado a una mejoría adicional; sin embargo, no han podido eliminar el problema de rechazo el cual continúa ocurriendo entre 10 y 30% de los receptores de riñón provenientes de donadores tanto vivos como cadavéricos.² De manera clara, sería conveniente tener acceso a un agente inmunosupresor que pudiera actuar en sinergia con el CsA para la profilaxis del rechazo agudo sin causar nefrotoxicidad, al mismo tiempo que prevenga, de manera concomitante, la proliferación de las células de músculo liso a nivel de los vasos del injerto. El everolimus es un ejemplo de dicho agente inmunosupresor.

El everolimus (RAD, [40-O-[2-hydroxyethyl]-rapamycin], Everolimus®, Certican®, SDZ RAD) es un inmunosupresor macrólido que ha sido desarrollado para usarlo en combinación con ciclosporina para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes con aloinjerto renal.

A nivel molecular, everolimus, bloquea la función de una proteína reguladora llamada FRAP (por sus siglas en inglés: *FK-binding protein 12 rapamycin-associated protein*), también llamada mTOR (*mammalian target of rapamycin*) bloqueando el factor estimulante para la proliferación celular y por consiguiente detiene el ciclo celular en la fase G1 y evita que pase a la fase S o de síntesis.⁴⁻⁶

La nefropatía crónica del injerto (NCI) desde hace varios años es y continúa siendo un gran problema en trasplante de órgano sólido; no obstante, los inmunosupresores actuales no tienen entre sus funciones la remodelación vascular que es un punto importante en el desarrollo de la NCI. Everolimus ha demostrado a nivel experimental en ratas, que previene el desarrollo de los cambios asociados a la NCI (vasculopatía del injerto). Everolimus inhibe a las células musculares lisas de los vasos como se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* disminuyendo la incidencia de NCI y además tiene un efecto inmunosupresor sinérgico con ciclo-

sporina como se ha demostrado en trasplante renal y cardiaco.⁷⁻¹⁰ El efecto sinérgico con CsA ha sido demostrado tanto *in vitro* como en modelos de animales de enfermedades autoinmunes y en trasplante de órganos cuando la misma eficacia de cualquiera de los dos medicamentos fue alcanzada con sólo 10% de la dosis del everolimus y con 25 al 35% de la dosis de CsA cuando ambos inmunosupresores se utilizaban juntos. Todo lo anterior es de gran valor terapéutico, ya que el uso del everolimus disminuye la toxicidad (por reducción de dosis) y previene el rechazo agudo con lo cual mejora la inmunosupresión.

Esta habilidad del everolimus para inhibir la proliferación de células musculares endoteliales lisas y su sinergia con CsA ofrece una disminución potencial tanto de la morbilidad como de la pérdida de injerto y disminuye por consiguiente el elevado costo asociado al uso de la diálisis crónica y/o el retrasplante.

El perfil farmacocinético del everolimus ha sido estudiado en pacientes masculinos saludables, estables y de riñón *de novo* y de hígado *de novo*² al igual que en pacientes estables con trasplante de pulmón/pulmón y corazón.¹¹⁻¹⁵ A través de cada uno de los grupos estudiados con trasplante de órganos, el periodo medio del everolimus en promedio fue de 25 a 28 horas y el t_{max} varió de 1 a 2.5 horas. En los pacientes con trasplante de hígado *de novo*, la absorción de dosis individuales del everolimus no estuvo influenciada por la derivación externa de bilis ya fuera que el everolimus haya sido suministrado por vía nasogástrica o por medio de tubos nasoduodenales. En estas pruebas la ciclosporina se suministró de manera simultánea con el everolimus. El everolimus, suministrado en dosis totales diarias entre los 0.75 y 5 mg, no pareció tener efectos en el perfil farmacocinético de la ciclosporina. Estos datos apoyan la dosificación concomitante tanto de la ciclosporina como del everolimus.¹⁶⁻¹⁸

La experiencia humana en los pacientes estables con trasplante de riñón y pulmón con el everolimus sugiere una buena tolerancia a las dosis individuales. En un estudio controlado con placebo se observó un aumento importante en los eventos adversos con respecto a la trombocitopenia y a las infecciones. El aumento en las infecciones no es inesperado en los pacientes con trasplante quienes reciben una terapia con medicamentos inmunosupresores. Se encontró

que las elevaciones en los triglicéridos y el colesterol eran dependientes de la dosis en estudios de cuatro semanas.

Los análisis PK/PD demuestran que, al igual que la rapamicina, el everolimus posee una relación dosis-respuesta con respecto a la trombocitopenia. Una dosis total de everolimus de una tableta de 10 mg/día (o una tableta dos veces/día de 5 mg) es poco tolerada (disminución de plaquetas, eventos adversos severos). La buena tolerancia de la fórmula en presentación de cápsulas con dosis de 7.5 mg comparada con la tolerancia razonable de los niveles de dosis de 5 mg y de 2.5 mg en presentación de tableta no es inesperada debido a que la fórmula de la cápsula es aproximadamente 50% menos biodisponible comparada con la fórmula de la tableta. Se observó una reducción en el número de plaquetas en dosis de 5 mg/día.

Utilizando la información anterior y basada en la tolerancia clínica, los estudios prolongados de fase III han empleado el everolimus utilizando dosis totales de menos 5 mg/día bajo un régimen de dos veces/día. Las extensas evaluaciones, doble ciego, de farmacocinética de ciclosporina realizadas en pacientes estables con trasplante renal, tratados con placebo o varios regímenes de everolimus durante cuatro semanas, revelaron que ninguno de los historiales de dosis, ni los perfiles de ciclosporina, como tampoco las trayectorias consecutivas de supresión fueron diferentes entre los pacientes tomados al azar que recibieron el everolimus o el placebo.

Además, la experiencia de seguridad humana derivada de un estudio a largo plazo de trasplante de riñón *de novo* (everolimus B157) ha documentado que el everolimus es bien tolerado. Basados en un análisis de seis meses de este estudio prolongado de búsqueda de la dosis renal *de novo*, las dosis del everolimus de 1, 2 y 4 mg en combinación con terapia de ciclosporina y corticoesteroides fueron, en general, bien toleradas aunque se encontró una tendencia hacia una alta tasa de incidencia de eventos adversos con la dosificación de 4 mg/día. El número de leucocitos y plaquetas mostró una ligera reducción a la dosis de everolimus de 4 mg/día comparado con las demás dosificaciones; sin embargo, las reducciones pronunciadas fueron poco frecuentes. Tanto el colesterol como los triglicéridos mostraron valores altos en todos los grupos de tratamiento cuyo punto máximo se presentaba generalmente después de dos meses de tratamiento y con una tendencia a disminuir, pero sin obtener valores de línea basal en seis meses. Los resultados internos también indican que el everolimus parece ser superior

en el régimen de 2 y 4 mg/día con respecto al parámetro de eficacia primaria (punto final compuesto de: incidencia de rechazo agudo demostrado por biopsia, pérdida de injerto o muerte) comparado con el régimen de 1 mg/día.

El uso del agente everolimus puede contribuir a que los resultados en los pacientes que reciben un riñón de un donante vivo puedan mejorar aún más. Debido a que el everolimus no está asociado con la nefrotoxicidad inherente, es importante evaluar un régimen de inmunosupresión que combina la ciclosporina, el everolimus y los esteroides en los receptores de trasplante renal *de novo*.¹⁸⁻²¹ El presente estudio aborda este tema con el diseño de estudio propuesto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio de brazo individual, etiqueta abierta con duración de seis meses que evalúa la seguridad y eficacia del everolimus en combinación con esteroides y Neoral® en pacientes con trasplante renal *de novo* que recibieron un riñón de donante vivo. Las evaluaciones de línea basal se realizaron en un plazo de 48 horas previo al trasplante. Se incluyeron 20 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: pacientes hombres o mujeres entre los 18 y 68 años de edad, receptores de trasplante renal de donantes vivos relacionados o no relacionados. La edad de los donantes fue entre los 18 y 65 años de edad; las mujeres con probabilidad de embarazo deberán realizarse la prueba del mismo y ésta debería ser negativa en línea basal y asimismo, deberían someterse a un método de control de la natalidad durante el estudio; contar con el consentimiento informado para participar en el estudio (obtenido antes de la cirugía de trasplante).

Estos pacientes recibieron la primera dosis de everolimus en un plazo de 24 horas posteriores al trasplante (TX). El suministro de Neoral® se inició en un plazo no mayor a 48 horas posterior al TX. Se permitió una disminución en la dosis de Neoral® (50%) durante un plazo de hasta 14 días posteriores al TX para los pacientes con función retardada del injerto (DGF).

Se instruyó a los pacientes sobre la manera en que deberían tomar el medicamento del estudio (everolimus) dos veces al día, cada 12 horas, de manera simultánea con el Neoral®. La dosis diaria del everolimus sería de 3 mg/día.

Un día antes del trasplante se suministró una dosis simple de Neoral® 10 mg/kg vía oral. Después del trasplante, se comenzó con el Neoral® cuando el resultado de orina fue ≥ 100 mL/h o a más tardar 48 horas

posteriores al TX con una dosis de 4 a 5 mg/kg. En pacientes con DGF [definido como: 1) requerimiento de diálisis, 2) resultado de orina de < 30 mL/h o 3) una caída de la serocreatinina < 20% del valor previo al trasplante, a las 24 horas posteriores al mismo] se iniciaría el suministro de Neoral® a una dosis más baja (3 mg/kg).

El Neoral® se suministró en dosis divididas en partes iguales dos veces al día en intervalos de 12 horas. Después de la dosificación inicial de Neoral®, ésta se ajustó para bajar los niveles de ciclosporina y colocarlos dentro del rango terapéutico lo antes posible.

Los rangos terapéuticos blanco para la ciclosporina en sangre (C0) por radioinmunoanálisis (RIA) fueron:

Semanas/meses	Niveles de ciclosporina (C0) (ng/mL)
Días 2 al 14	250-350
Semanas de la 3 a la 4	200-300
Meses del 2 al 6	100-250

Los niveles de C0 deberían determinarse a partir de todas las muestras sanguíneas tomadas aproximadamente 12 horas después de la dosis previa y de forma inmediata antes de la dosis siguiente, utilizando RIA.

El protocolo incluyó visitas y evaluaciones de todos los pacientes a nivel basal, días 7, 14 y 28 y durante los dos a seis meses. Después se evaluaron durante los mismos periodos mensuales hasta completar el año.

RESULTADOS

Un total de 20 pacientes participaron en el estudio. Fueron 12 (60%) del sexo femenino y 8 (40%) del sexo

masculino. El promedio de edad en ambos géneros fue de 39.2 ± 10.2 años; las causas más frecuentes de la etiología de la insuficiencia renal fueron: glomerulonefritis/glomerular 20%, hipertensión/nefroesclerosis 30%, diabetes mellitus 20%, idiopática 20% y otras 10%. Veinte por ciento de los pacientes no estuvieron en programa de diálisis pretrasplante (trasplante anticipado) y 80% que sí se dializaban; 20% recibían hemodiálisis y 60% recibían diálisis peritoneal ambulatoria. Todos los sujetos tenían hipertensión arterial sistémica, todos fueron negativos para hepatitis B y C y también para citomegalovirus (CMV). Todos los pacientes recibieron trasplante de donador vivo relacionado en 15 de ellos (75%) y el restante fue de donador vivo no relacionado (25%). En los receptores de donador vivo relacionado compartían un haplotipo en el HLA (*Human Leukocyte Antigen*) con su donador y en los vivos no relacionados no compartían ningún haplotipo.

En la **Tabla 1** se observan los resultados de la tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD) y el resto de los exámenes de laboratorio así como las diferencias estadísticas entre las diferentes visitas.

El estudio se completó en 17 pacientes, y tres receptores descontinuaron el estudio por diversas razones: dos por evento adverso correspondiendo a uno por leucopenia y otro por trombocitopenia; el último de ellos ocurrió por pérdida del injerto por nefropatía crónica. La variable de eficacia primaria durante el estudio correspondió a la presencia de rechazo agudo durante los primeros seis meses y éste se presentó en 10% (dos casos) con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 0% a 31%. Los eventos adversos que con mayor frecuencia se reportaron fueron: hipercolesterole-

Tabla 1: Resultados de laboratorio y tensión arterial.

	Tensión arterial sistólica	Tensión arterial diastólica	Glu.	Creat.	HB	Leucos.	Plaq.	Col.	Trig.	C0
BASAL	125	77	87	1.5	9.45	6.170	353	262	183	262
Mes 1	120	77	80	1.8	11.7	6.962	276	237	146	200
Mes 6	124	78	101	1.5	13.0	6.321	219	252	207	125
Mes 12	125	77	80	1.2	11.7	8.638	271	232	149	76
Valor de p basal versus mes 6	0.8465	0.9362	0.8651	1.0	0.0001	0.7344	0.0057	0.4974	0.6647	0.003
	NS	NS	NS	NS	< 0.05	NS	< 0.05	NS	NS	NS
Valor de p mes 6 versus mes 12	0.9661	0.9306	0.1725	0.0962	0.1729	0.0692	0.1615	0.1726	0.2003	0.0431
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	< 0.05

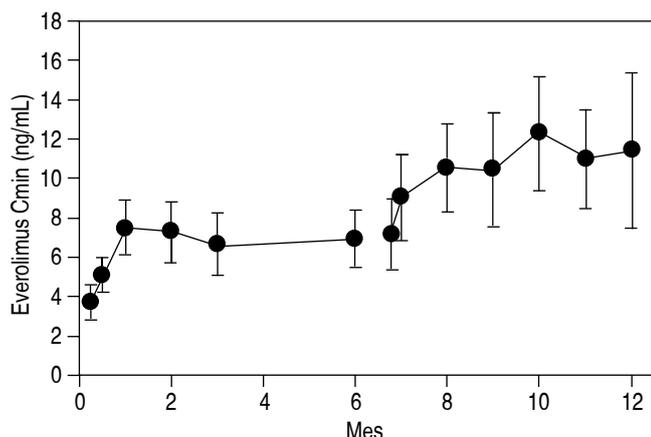


Figura 1: Niveles séricos de everolimus.

lemia en 13 pacientes (65.0%), hipertrigliceridemia en 10 casos (50.0%) y faringitis en 5 de ellos (25%). No se presentaron en el estudio pacientes con proteinuria. El resto de los eventos adversos tuvieron una frecuencia entre uno a tres pacientes (del 5% al 15%). Los niveles séricos de everolimus (determinados por HPLC [21]) se mantuvieron entre 5 a 10 ng/mL (Figura 1) durante los primeros seis meses y los de ciclosporina (C0) por arriba de los 100 ng/mL en el mismo periodo (Figura 2). Después de los seis meses se disminuyó la dosis de ciclosporina para mantener un C0 cercano a 75 ng/mL para disminuir la nefrotoxicidad. No se presentaron complicaciones de herida quirúrgica ni linfocel. Sólo hubo una pérdida del injerto secundaria a NCI (5%). Los niveles de creatinina se mantuvieron como promedio en 1.6 mg/dL (entre 1.5 a 1.8 mg/dL) que fueron asociados a C0 arriba de 100 ng/mL. Sin embargo, después de los primeros seis meses se redujo el límite de C-0 a 75 ng/mL y los niveles de creatinina disminuyeron en promedio a 1.2 mg/dL (Tabla 1). No se presentaron defunciones.

DISCUSIÓN

A pesar de que se ha avanzado en forma considerable en la supervivencia del injerto y del paciente, todavía se está en busca de un mejor inmunosupresor para disminuir la incidencia de rechazo agudo; no obstante, la nefropatía crónica del injerto y los eventos adversos de estos medicamentos han sido factores importantes en la pérdida a largo plazo del injerto y del paciente.

El novedoso mecanismo de acción del everolimus hace que se impida el paso en el ciclo celular de la fase G1 a la fase S, esto es importante ya que se pue-

den encontrar células T activadas por IL-2 que escapan a la inhibición de cuando menos la señal 1 y 3 de la activación celular.

En los resultados se observan datos demográficos semejantes a la población general de pacientes con trasplante renal en México. Todos los pacientes fueron hipertensos antes del trasplante y en ninguno se observó reversión de la misma; sin embargo, tampoco hubo hipertensión de difícil manejo.²² En relación a la incidencia de episodios de rechazo agudo (10%) fue semejante a la incidencia general en el departamento que es del 8.5%. Se observa una incidencia elevada de lípidos que es semejante a lo publicado, empero no se observaron datos de cardiopatía isquémica en ninguno de los casos. El aumento de lípidos fue controlado sin problemas con el uso de antilipemiantes.²³ Se observó una incidencia elevada (25%) de infecciones, las cuales correspondieron a la vía respiratoria alta que se controlaron sin problemas; cabe mencionar que no hubo infecciones graves y tampoco se presentaron casos de infección por CMV. Sólo dos casos discontinuaron el estudio por mielodepresión (leucopenia y trombocitopenia), pero en el resto de los pacientes no se observaron estos eventos que se han reportado como frecuentes con el uso de sirolimus.

La asociación del everolimus con inhibidores de calcineurina (INC) en especial con ciclosporina, fue orientado para disminuir la nefrotoxicidad de los INC; no obstante, como se demuestra en el estudio, es necesario disminuir la dosis de los INC para evitar aumentar la nefrotoxicidad. Esto se observó con los niveles de creatinina sérica, ya que el valor de la basal aumentó en forma significativa hasta los seis meses con niveles de C0 > 100 ng/mL y disminuyeron también en

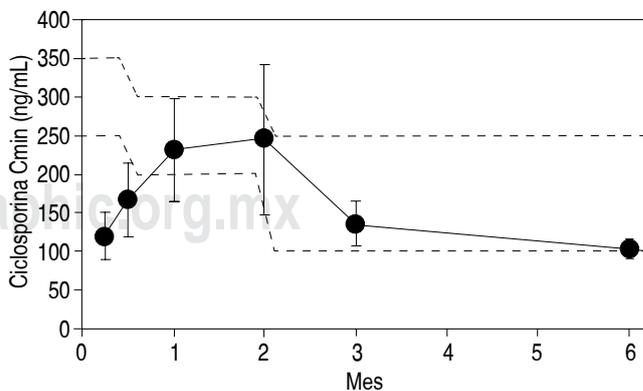


Figura 2: Niveles séricos de ciclosporina [C0].

forma importante al bajar la dosis de ciclosporina y del C0 que fue menor a 100 ng/mL.

No se presentaron casos de proteinuria la cual se ha descrito posterior al uso de inhibidores m-TOR.²⁴

El sirolimus aumenta la incidencia de complicaciones de la herida quirúrgica y en especial la formación de linfocelos; sin embargo, no se presentó ningún caso en el presente estudio, lo cual sería una ventaja considerable del everolimus.²⁵⁻³⁰ El nivel sérico terapéutico del everolimus se obtuvo en forma relativamente sencilla y rápida, lo cual contrasta con la estabilización de la dosis con el sirolimus comparando su nivel en sangre.

La incidencia de NCI disminuye en forma considerable, aunque no desaparece en su totalidad, y esto es por los factores inmunológicos y no inmunológicos imperantes durante el trasplante.

Por último, la dosis utilizada en el presente estudio que fue de 3 mg/día se ha reducido a 1.5 mg/día, ya que se ha demostrado que ésta es la dosis necesaria para mantener el nivel terapéutico del everolimus entre 3 a 5 ng/mL³¹ y no sobrepasar como límite superior los 8 ng/mL; esto también contrasta con el sirolimus en que su nivel terapéutico debe ser mantenido entre 5 a 15 ng/mL [promedio de 8 a 12 ng/mL] lo que condiciona un mayor número de eventos adversos asociados al medicamento.

CONCLUSIONES

- Se demuestra la seguridad y eficacia del sirolimus en el trasplante renal.
- La incidencia de rechazo agudo es baja.
- Disminuye en forma significativa la incidencia de nefropatía crónica del injerto.
- Es un medicamento que puede ser más fácil de manejar tanto en el ajuste de la dosis como en la estabilización del nivel sérico terapéutico comparado con el uso del sirolimus.

REFERENCIAS

1. Browne BJ, Kahan BD. Trasplante 1994: el año en revisión. *Trasplante Clínico*. 1994; 317-340.
2. Cecka JM. Registro científico UNOS de trasplante renal diez años de trasplante de riñón. *Trasplante clínico*. 1997; 1: 14.
3. Sollinger HW para el Grupo de estudio con Micofenolato Mofetil en trasplantes renales en los Estados Unidos. El micofenolato mofetil para la prevención de los rechazos agudos e en receptores primarios de aloinjerto renal cadavérico. *Trasplante*. 1995; 53: 225.
4. Sedrani R, Cottens S, Kallen J, Schuler W. Modificaciones químicas de la rapamicina: el descubrimiento de SDZ RAD. *Procedimientos para el Trasplante*. 1998; 30: 2192-2194.
5. Liu J. FK506 y la ciclosporina, pruebas moleculares para estudiar la transducción de señales intracelulares. *Inmunología de Hoy*. 1993; 14: 290-295.
6. Schuler W, Sedrani R, Cottens S et al. SDZ RAD, un nuevo derivado de la rapamicina. *Trasplante*. 1997; 64: 36-42.
7. Schuurman HJ, Cottens S, Fuchs S et al. SDZ RAD un nuevo derivado de la rapamicina: sinergismo con rapamicina. *Comentarios sobre trasplantes*. 1997; 64: 63-42.
8. Hausen B, Boeke K, Berry GJ et al. Supresión del rechazo agudo en el trasplante allogeneic de pulmón en ratas: un estudio de la eficacia y fármaco cinética del derivado de rapamicina. (SDZ RAD) usado solo o en combinación con una microemulsión de ciclosporina. *Trasplante de Corazón y Pulmón* 1999a; 18: 150-159.
9. Hausen B, Boeke K, Berry GJ et al. Coadministración de Neoral y del nuevo análogo de la rapamicina, SDZ RAD, en receptores de aloinjerto de pulmón en rata potencialidad de la eficacia inmunosupresora y mejoramiento de la tolerancia del tratamiento escalonado contra el tratamiento simultáneo. *Trasplante*. 1999b; 67: 956-962.
10. Hausen B, Gummert JF, Berry GJ et al. Prevención de los rechazos de aloinjerto agudos en receptores de trasplantes de pulmón de primates no humanos: la inducción con anticuerpos monoclonales de receptores chimeric anti-IL2 mejora la tolerancia e impulsa la actividad inmunosupresora de un régimen utilizando bajas dosis tanto de microemulsión de ciclosporina y el derivado de sirolimus (SDZ-RAD). *Trasplante* 1999d: en prensa.
11. Appel-Dingemans S, Wong R, Dou L et al. Fármaco cinética de dosis múltiple de inmunosupresor SDZ RAD en receptores estables de trasplante renal. *Trasplante*. 1998; 65: 138.
12. Dantal J, Lehne G, Winkler M et al. Fármaco cinética de estado estable y tolerancia de RAD y sus influencias sobre la ciclosporina en pacientes estables de trasplante renal. *Trasplante*. 1999; 67: S160.
13. Levy GA, Grant D, Guilbault N et al. Perfil de absorción de RAD en pacientes *de novo* con trasplante de hígado. *Trasplante*. 1999; 67: S33.
14. Appel-Dingemans S, Wong R, Dou L et al. Primer estudio fármaco cinético con SDZ RAD en pacientes estables con trasplante de pulmón. *Trasplante*. 1998; 65: 264.
15. Doyle R, Wong R, Newmark R et al. Seguridad y tolerancia de dos diferentes dosis únicas de SDZ RAD en pacientes con trasplante de pulmón. *Trasplante*. 1998; 65: 234.
16. Kovarik JM, Rordorf C, Hartmann S et al. Estudio de escalada de dosis para evaluar la seguridad, fármaco cinética y la proporcionalidad de las dosis de RAD. *Trasplante*. 1999; 67: S158.
17. Kahan B, Wilkie M, Appel-Dingemans S et al. Seguridad y tolerancia del inmunosupresor SDZ RAD en receptores estables de trasplante renal. *Trasplante*. 1998; 65: 17.
18. Andoh TF, Lindsley J, Franceschini N, Bennett WM. Synergistic effects of ciclosporinae and rapamycin in a chronic nephrotoxicity model. *Transplantation*. 1996; 62: 311-316.
19. Eris J. Clinical experience with everolimus (Everolimus) in young renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005; 79: S89-S92.
20. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus ciclosporinae. *Transplantation*. 2002; 74: 1070-1076.
21. Lorber MI, Ponticelli C, Whelchel J et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy, and safety data. *Clin Transplant*. 2005b; 19: 145-152.

22. Johnson RWG, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early ciclosporinae withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. 2001; 72: 777-786.
23. Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B et al. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: *post-hoc* subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant*. 2004; 4: 988-995.
24. Keane WF. Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: S97-105.
25. Bischof G, Rockenschaub S, Berlakovich G et al. Management of lymphoceles after kidney transplantation. *Transpl Int*. 1998; 11: 277-280.
26. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I et al. The impact of Sirolimus, mycophenolate mofetil, ciclosporinae, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Transplantation*. 2003; 76: 1729-1734.
27. Kamar N, Allard J, Ribes D, Durand D, Ader JL, Rostaing L. Assessment of glomerular and tubular functions in renal transplant patients receiving ciclosporinae A in combination with either sirolimus or everolimus. *Clin Nephrol*. 2005; 63: 80-86.
28. Kasiske B, Cosio FG, Beto J et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant*. 2004; 4 (Suppl 7): 13-53.
29. Khauli RB, Stoff JS, Lovewell T, Ghavamian R, Baker S. Post-transplant lymphoceles: a critical look into the risk factors, pathophysiology and management. *J Urol*. 1993; 150: 22-26.
30. Knight RJ, Villa M, Welsh M et al. Risk factors for impaired wound healing in Sirolimus treated renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2003; 3 (Suppl 5): 481.
31. Magee J, Tedesco H, Pascual J et al. Efficacy and safety of 2 doses of Everolimus combined with reduced-dose Neoral in de novo kidney transplant recipients: 12 month analysis. *Am J Transplant*. 2004; 4 (Suppl 8): 296.

Correspondencia:

Dr. Federico Juárez

Hospital Ángeles Torreón

Paseo del Tecnológico Núm. 909-940,

Residencial Tecnológico, 27250, Torreón,

Coahuila, México.

Tel: 52 (871) 2-22-54-56

TC: 52 (871) 7-27-91-89

E-mail: fjuarez2012@gmail.com