

Toxicidad pulmonar asociada a sirolimus en el trasplante hepático

Miguel Jiménez Pérez, Raúl Olmedo Martín, David Marín García, Juan Miguel Lozano Rey, Jesús de la Cruz Lombardo y Juan Miguel Rodrigo López

Unidad de Hepatología-Trasplante Hepático. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

RESUMEN

El sirolimus es un potente inmunosupresor de uso reciente, en principio en el trasplante renal pero con una utilización cada vez mayor en el trasplante de otros órganos sólidos, como el hígado, el corazón, el pulmón o el páncreas. Está indicado en las terapias de rescate y para reducir los efectos tóxicos secundarios de los inhibidores de la calcineurina. Sin embargo, se ha asociado con una grave toxicidad pulmonar, aunque infrecuente, y se han descrito casos de neumonitis intersticial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa y proteinosis alveolar.

Exponemos el caso de un paciente con trasplante hepático que presentó neumonitis intersticial asociada al uso de sirolimus.

PULMONARY TOXICITY ASSOCIATED WITH SIROLIMUS THERAPY IN LIVER TRANSPLANTATION

Sirolimus is a potent immunosuppressive drug that began to be used in the last few years. This drug was initially used in renal transplantation but its use in other solid organ transplantations such as liver, heart, lung and pancreas, has been increasing. Sirolimus is indicated in rescue therapies and to reduce the secondary toxic effects of calcineurin inhibitors. However, this drug has been associated with infrequent but severe pulmonary toxicity and cases of interstitial pneumonitis, bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, and alveolar proteinosis have been described.

We present the case of a male liver transplant recipient who developed interstitial pneumonitis associated with sirolimus use.

Correspondencia: Dr. M. Jiménez Pérez.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Carlos Haya.
Avda. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: miguel.jimenez.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 28-3-2006; aceptado para su publicación el 2-5-2006.

INTRODUCCIÓN

El sirolimus es un potente inmunosupresor que se ha mostrado altamente eficaz, tanto en terapias de inducción como de mantenimiento, en receptores de trasplante renal, para lo cual se aprobó inicialmente su uso en 1999. En los últimos años se ha empleado cada vez más en el trasplante de otros órganos sólidos, como el corazón, el pulmón y el hígado, así como en terapias de rescate y para reducir los efectos secundarios de los inhibidores de la calcineurina (ICN), al carecer de efectos neurotóxicos, nefrotóxicos o diabetógenos de estos últimos^{1,2}. Sin embargo, se ha asociado con una infrecuente pero grave toxicidad pulmonar, y en la literatura médica se han descrito casos de neumonitis intersticial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa y proteinosis alveolar³⁻⁷.

Presentamos un caso de neumonitis intersticial asociado al uso de sirolimus en un paciente de 62 años de edad, trasplantado hepático, al mismo tiempo que revisamos todos los casos publicados de toxicidad pulmonar asociado a sirolimus en receptores de trasplante de órganos sólidos.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón, de 62 años de edad, sometido a trasplante hepático en septiembre de 2004 por cirrosis hepática enólica; recibió inicialmente inmunosupresión con ciclosporina, microemulsión y esteroides. En los primeros meses tras el trasplante se produjo una disfunción progresiva del injerto hepático con notable hiperbilirrubinemia y ascitis, por lo que se realizó en marzo de 2005 una biopsia hepática, cuyos resultados, junto con el estudio analítico, serológico y microbiológico, orientan hacia un probable origen tóxico por ciclosporina sin poder descartar el rechazo. Por tanto, se realizó un cambio en el tratamiento inmunosupresor, sustituyéndose ciclosporina por tacrolimus e introduciendo mofetil micofenolato.

Asimismo, y de forma concomitante, el paciente presentó un deterioro progresivo de la función renal asociado a la disfunción del injerto, por lo que se decidió suspender tacrolimus e introducir sirolimus, manteniendo el mofetil micofenolato. A partir de este momento se produjo una significativa mejoría clínica y bioquímica.

El uso del sirolimus se inició unos 7 meses después del trasplante en dosis de 3 mg/día con el objetivo de alcanzar valores plasmáticos de 4-12 ng/ml. Sin embargo, y pese a la reducción progresiva de la dosis a 1 mg cada 48 h, las dosis del fármaco se mantuvieron elevadas (en torno a 20 ng/ml).

Tras 3 meses de la introducción del sirolimus el paciente refería un cuadro de fatiga, tos seca, escalofríos, febrícula y disnea de esfuerzo progresivo. La radiografía de tórax y la tomografía computarizada (TC) to-

rácica inicial revelaron la presencia de un patrón infiltrativo intersticioalveolar bilateral de predominio central. Ante la sospecha diagnóstica inicial de neumonía extrahospitalaria en un paciente inmunodeprimido, se inició antibioterapia empírica según el protocolo de nuestro hospital, además de cubrir citomegalovirus (CMV) y *Pneumocystis carinii*. La evolución clínica inmediata del paciente fue discretamente favorable, pero empeoró a la semana con la reaparición y la exacerbación de la clínica neumológica (disnea, tos intensa y descenso de la saturación de oxígeno basal), por lo que precisó oxigenoterapia. La gasometría arterial basal mostró hipoxia. Se realizó una broncoscopia con lavado broncoalveolar. El cultivo de broncoaspirado descartó la presencia de infección bacteriana, micobacterias, hongos, virus o parásitos, y el lavado broncoalveolar mostró un 64% de linfocitos, un 4% de eosinófilos y un 32% de macrófagos. La antigenemia y la proteína C reactiva (PCR) para CMV fueron negativas. Los marcadores de los virus de la hepatitis B y C, así como los autoanticuerpos ANA, AMA, ASMA y anti-KLM, fueron negativos.

El paciente tomaba como medicación concomitante pantoprazol, espironolactona, lactulosa y mofetil micofenolato, que no se había modificado en los meses previos.

Ante la falta de respuesta a la antibioterapia de amplio espectro y descartada razonablemente la infección, se sospechó una toxicidad pulmonar por sirolimus en forma de neumonitis intersticial, por lo que se retiró el fármaco, constatándose una rápida mejoría clínica y una progresiva resolución de los hallazgos radiológicos. En la TC de tórax de control a las 12 semanas del alta hospitalaria se puso de manifiesto una resolución completa de los hallazgos radiológicos previos. En la actualidad, el paciente permanece asintomático desde el punto de vista respiratorio.

DISCUSIÓN

Tras una revisión de la literatura médica desde 1999 a 2005, hemos encontrado un total de 66 casos publicados de toxicidad pulmonar asociada a sirolimus (incluido el que nos ocupa), 53 casos en trasplante de riñón, 4 en pulmón, 4 en hígado, 3 en corazón, uno en corazón-pulmón y uno en islotes de células pancreáticas³⁻¹⁹.

Aunque los factores de riesgo asociados a la toxicidad pulmonar no se han establecido claramente, se han implicado el sexo masculino, las dosis elevadas o la exposición tardía al fármaco. En la mayoría de los casos, el sirolimus se añadió tarde al régimen inmunosupresor inicial, generalmente en un intento por reducir los efectos nefrotóxicos de los ICN.

Actualmente, se discute si el proceso se debe a una toxicidad dependiente de la dosis o a una respuesta mediada inmune. Casi todos los casos publicados se relacionan con valores plasmáticos elevados (> 15 ng/ml) y con una clara mejoría con la suspensión del fármaco o reducción de la dosis para mantener valores inferiores a 10 ng/ml, lo cual apoyaría la teoría de la toxicidad dependiente de la dosis³. Nuestro paciente mantuvo siempre valores por encima de 20 ng/ml pese a los ajustes progresivos de la dosis, reduciendo la administración a 1 mg cada 48 h. No se realizaron más reducciones de la dosis porque inicialmente el paciente se encontraba bien clínica y analíticamente, y se esperaba que tras cada reducción de dosis se produjera una paulatina disminución de los valores, que se reflejaría a los 4-5 días tras la modificación, hecho que efectivamente ocurrió, pero no con la suficiente rapidez e intensidad como para reducir los valores a rangos terapéuticos antes de la aparición de los efectos adversos. Asimismo, se temía un descenso brusco de los valores hasta un rango subterapéutico que pudiera propiciar la aparición de un rechazo, pese a seguir el paciente un tratamiento concomitante con mofetil micofenolato, puesto

que llevaba relativamente poco tiempo trasplantado y había un antecedente de rechazo en el postrasplante inmediato, factores que elevarían el riesgo de rechazo en monoterapia con mofetil micofenolato²⁰.

Por otro lado, los hallazgos en el lavado broncoalveolar de un infiltrado de predominio linfocitario, así como la descripción de algunos casos de toxicidad pulmonar asociados a bajas dosis de sirolimus, sugerirían una posible respuesta mediada inmune^{3,16}.

La aparición de clínica pulmonar junto con signos radiológicos pulmonares durante el tratamiento con sirolimus, así como el fallo de la terapia estándar frente a las neumonías habituales adquiridas en la comunidad, la exclusión de infección u otras posibles enfermedades pulmonares y la resolución de los síntomas y signos radiológicos únicamente después de suspender el tratamiento con sirolimus, nos ha llevado a la conclusión en este caso –al igual que en la mayoría de los casos publicados– de que el sirolimus era el agente causal. También apoyaría esta relación causal en nuestro paciente la presencia de un predominio de infiltrado linfocitario en el lavado broncoalveolar, lo que puede indicar una posible hipersensibilidad inducida por fármacos, en este caso el sirolimus.

Todos los casos publicados se resolvieron tras la suspensión o la reducción de la dosis, a excepción de los 3 pacientes con trasplante cardíaco que fallecieron^{7,15,17}. Las dosis altas de esteroides intravenosos también se han empleado para acelerar la resolución del cuadro^{7,16}.

En conclusión, la toxicidad pulmonar inducida por sirolimus es una entidad infrecuente pero potencialmente grave, que debemos tener siempre presente ante todo paciente trasplantado con una afección respiratoria. La simple reducción de la dosis y, más frecuentemente, la suspensión del fármaco son las medidas determinantes para la resolución del cuadro y, en muchos casos, salvar la vida al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kahan BD, Camargo JS. Rapamycin: clinical results and future opportunities. *Transplantation*. 2001;72:1181-93.
2. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation- similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Transplantation*. 1999;67:1036.
3. Morelon E, Stern M, Kreis H. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal transplant recipients. *N Engl J Med*. 2000;343:225.
4. Mahlati K, Murphy DM, West ML. Bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2000;69:1531.
5. Lennon A, Finan K, Fitzgerald MX, et al. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus (rapamycin) therapy after liver transplantation. *Transplantation*. 2001;72:1166.
6. Pham PT, Pham PC, Danovitch G, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Clin Transplant*. 2004;77:1215-20.
7. Garrean S, Massad MG, Tshibaka M, Hanhan Z, Caines AE, Benedetti E. Sirolimus-associated interstitial pneumonitis in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2005;19:698.
8. Martínez M, González Roncero FM, López M, et al. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus administration in a renal transplantation patient: a clinical case. *Nefrología*. 2004; 24 Suppl 3:7-10.

9. Nayak SK, Jeloka TK, Sreepada SV. Sirolimus-induced pneumonitis, sinusitis and macular oedema. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2931.
10. Haydar AA, Denton M, West A, Rees J, Goldsmith DJA. Sirolimus-induced pneumonitis: three cases and a review of the literature. *Am J Transplant.* 2004;4:137.
11. Brar JS, Ambreen Q, James S. Sirolimus induced interstitial pneumonitis and diffuse alveolar hemorrhage. *Chest.* 2004;126:971.
12. Shefet D, Ben-Dor I. Sirolimus-induced interstitial pneumonitis after renal transplantation. *Transplantation.* 2004;78:950.
13. Vlahakis NE, Rickman OB, Morgenthaler T. Sirolimus-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:541.
14. Seethamraju H, Kaleekal TS, Bag R. Pulmonary toxicity of sirolimus in lung transplant patients. *Chest.* 2003;124:101S.
15. Singer SJ, Tiernan R, Sullivan EJ. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal transplant recipients. *N Engl J Med.* 2000;343:1815.
16. Avitzur Y, Jiménez-Rivera C, Fecteau A, Jones N, Ngan BY, Ng VL. Interstitial granulomatous pneumonitis associated with sirolimus in a child after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:91.
17. Manito N, Kaplinsky EJ, Bernal R, et al. Fatal interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:78.
18. McWilliams TJ, Levvey BJ, Russell PA, Milne DG, Snell GI. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus: a dilemma for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:210.
19. Digon BJ, Rother KI, Hirshberg B, Harlan DM. Sirolimus-induced interstitial pneumonitis in an islet transplant recipient. *Diabetes Care.* 2003;26:3191.
20. Pons JA, Ramírez P, Robles R, Sánchez-Bueno F, Rodríguez-Barbosa JI, Parrilla P. Inmunodepresión en el período postoperatorio inmediato del trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27 Supl 4:79-86.