

Rara reacción adversa por sirolimus. A propósito de un caso

Infrequent adverse effect to sirolimus. To proposito of a case

F. Galván*, A. Montes*, J. Ocharan**, R.I. Muñoz**, J.J. Amenabar***, I. Lampreabe***, I. Martínez**, R. Saracho**, J. Montenegro**

* Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Bizkaia. Ambulatorio de Deusto. Bilbao. Bizkaia.

** Servicio de Nefrología. Hospital de Galdakao. Galdakao. Bizkaia.

*** Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

RESUMEN

Presentamos un caso clínico de un paciente afecto de insuficiencia renal crónica secundaria a poliquistosis renal del adulto portador de un injerto renal de cadáver funcionante que tras la conversión de ciclosporina a sirolimus, presenta una lesión eritematosa, no pruriginosa, que cede tras la retirada del fármaco. Valoramos la farmacoterapia del sirolimus en el trasplante y realizamos una revisión bibliográfica de la literatura médica.

PALABRAS CLAVES: Trasplante renal, Sirolimus, Efecto adverso.

LABURPENA

Polikistosiak eragindako giltzurrun-gutxiegitasun kronikoa duen gaixo baten kasua azalduko dugu, zeinari giltzurruneko transplantea egin zitzaion. Ziklosporinaren ordeztu sirolimus eman zitzaionean, hazkura gabeko eritema agertu zuen, farmakoa etentzean desagertu zena. Transplantean sirolimusen farmakoterapia baloratuko dugu, eta bibliografiaren araketa egingo dugu ondoren.

HITZ ADIERAZGARRIAK: Giltzurrun-transplantea. Sirolimus. Erasana.

SUMMARY

We presented a clinical case of a patient affection of secondary chronic renal insufficiency to renal poliquistosis of the carrying adult of a renal graft of cadaver that after the cyclosporin conversion to sirolimus, displays an erythematous injury, nonpruriginosa, that yields after the retirement of the drug. We valued the pharmacotherapy of sirolimus in the transplant and made a review medical literature.

KEY WORDS: Kidney Transplant, Sirolimus, Adverse Effects

Introducción

Presentamos un caso clínico de reacción adversa por sirolimus, siendo un caso excepcional, éste ha sido el motivo de comunicarlo a la sociedad científica médica y, asimismo, una revisión de la literatura biomédica.

Caso clínico

Paciente con diagnóstico de Insuficiencia renal crónica por Poliquistosis renal de adulto. En el control de consulta de predialisis presenta una crisis gotosa. Inicia tratamiento sustitutivo en diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA). Se realiza trasplante renal de cadáver 17.10.1997 con triple terapia. Se le diagnostica en consulta

Carcinoma basocelular ulcerado, tipo sólido adenoide. 30.11.2001

Instauramos tratamiento con Sirolimus, de acuerdo a protocolo del Hospital, a los seis días, el nivel plasmático de sirolimus es de 16,2 nanogramos/ml.

A los 10 días, se rebaja la dosis de mantenimiento de sirolimus 4 mg/día. Al doceavo día, refiere una extensión de su eritema. Ver fotografía 1 y fotografía 2., por lo que se suspende el tratamiento pasando a ciclosporina, de forma oral. Se ha notificado al servicio de Farmacovigilancia del País Vasco.

Figura 1

Correspondencia:
Fernando Galván
Calle: Mugakoa 17 2º B
Portugalete. Bizkaia.
Correo electrónico: fgalvan@ya.com

Figura 2

Discusión

El objetivo de la inmunosupresión en el trasplante de órganos es bloquear la respuesta inmune del paciente frente al injerto, evitando así el rechazo y debe hacerse de tal manera que se eviten las neoplasias e infecciones derivadas del tratamiento crónico (1-4).

Sirolimus es un agente inmunosupresor aislado del *Streptomyces hygroscopicus*, una bacteria actinomiceta que inicialmente se estudió como antifúngico, y en la que posteriormente se descubrió actividad antitumoral e inmunosupresora en modelos animales. En 1999 la FDA aprobó su uso en la profilaxis del rechazo agudo post-trasplante renal basándose en una serie de ensayos clínicos dosis-dependiente.

Sirolimus es una lactona macrocíclica, insoluble en agua y altamente lipofílica con un anillo macrolídico de 31 miembros. Su fórmula química es $C_{51}H_{79}N_{13}$ y su peso molecular 914,2. El mecanismo de acción del sirolimus consiste en modular la respuesta inmune inhibiendo la actividad de una proteína con acción esencial en la coordinación de los procesos requeridos para que la célula pase de la fase G1 a la S del ciclo celular. Esta proteína no se encuentra influenciada por la acción de la ciclosporina u otro agente inmunosupresor, por este motivo el mecanismo de acción del sirolimus es único. También, bloquea la proliferación celular, sin inhibir la actividad fosfatasa de la calcineurina, interfiere la transducción de la señal provocada por la unión de la interleucina 2 a su receptor, donde se une a un receptor intracelular citosólico (inmunofilina), la proteína de

unión al FK (FKBP), formando un complejo que inhibe la vía independiente del calcio mediante dos mecanismos: uno de acción directa y otro mediante la inhibición de dos enzimas dianas específicas de sirolimus (TOR1 y TOR2). Asimismo, inhibe la fosforilación de las quinasas p70 y p34. El efecto inmunosupresor de sirolimus es sinérgico al de la ciclosporina.

La farmacocinética, tras su administración oral, sirolimus se absorbe de manera rápida. La concentración plasmática máxima se alcanza a la hora de la administración de una dosis única y a las dos horas en pacientes transplantados renales que han recibido dosis múltiples. La administración conjunta con alimentos grasos retasa su absorción; de esta forma la C_{max} disminuye en un 34%, t_{max} se incrementa 3,5 veces y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas vs. Tiempo (ABC) también se incrementa en un 35% al compararlo con los valores obtenidos en ayunas. Puede administrarse con agua o zumos de frutas, a excepción del zumo de pomelo, ya que este puede alterar el metabolismo intestinal mediado por la isoenzima del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) (5-9).

Una vez absorbido, la fracción libre en plasma es alrededor del 8%. Se une principalmente con la albúmina sérica (97%). Sufre un metabolismo oxidativo a nivel hepático, mediante reacciones de metilación e hidroxilación. Su excreción es mayoritariamente fecal (91,1%), siendo la eliminación por vías urinarias baja (2,2%). En pacientes con insuficiencia hepática clase A y B de la clasificación de Child-Pugh la dosis de sirolimus debe reducirse

un tercio de la posología habitual realizándose una monitorización periódica de las concentraciones sanguíneas del fármaco (8-13).

Dado que su excreción es mayoritariamente fecal, no parece que la farmacocinética del sirolimus se modifique en pacientes con insuficiencia renal. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos de individuos de raza negra y caucásica. Los varones tienen una aclaración total 12% menor que las mujeres, pero una $t_{1/2}$ significativamente más alta, pero estas diferencias no requieren un ajuste especial de dosis. Está indicado en la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes de bajo o moderado riesgo inmunológico (10-12). La dosis de carga en adultos es de 6 mgr y está calculada en base a su semivida de eliminación prolongada (62 horas). En ausencia de ésta, se requiere dos semanas para llegar al estado de equilibrio. La dosis de mantenimiento es de 2mgr.

En niños a partir de 13 años, la dosis de mantenimiento es de 1mgr/m²/día, sin exceder un máximo de 2 mgr/día. La dosis de carga es de 6 mgr/día.

De la eficacia clínica, decimos que no se ha observado una clara diferencia de la dosis de 5mgr frente a la de 2 mgr. Existe una correlación entre los niveles en sangre total y la eficacia de sirolimus.

El Rapamune Global Study fue un ensayo multicéntrico, paralelo y aleatorizado realizado en Australia, Canadá y EEUU en el que los pacientes recibieron sirolimus a dosis de 5mgr/día o placebo además de ciclosporina y prednisona. Sirolimus fue superior a placebo en la reducción de incidencia de rechazo durante los primeros 6 meses después del trasplante, así como en relación al rechazo agudo, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas al compararlo con ciclosporina a los 12 meses (14-17).

En un ensayo de fase II denominado Régimen de Mantenimiento con Sirolimus (RMS), cuyo objetivo era evaluar la posibilidad de retirar la ciclosporina del tratamiento inmunosupresor, se estudiaron 246 sujetos transplantados renales durante 12 meses que se dividieron en dos grupos de tratamiento. Al primero, se le administró una dosis fija de 2mgr/día de sirolimus (tras dosis de carga de 6mgr), ciclosporina y corticoesteroides; el segundo grupo recibió dosis decrecientes de sirolimus (hasta nivel valle-pico de 10-20ngr/ml), ciclosporina y corticoesteroides. La dosis de ciclosporina fue progresivamente disminuyéndose hasta su retirada al tercer mes. No se observaron diferencias estadísticamente significati-

vas entre el grupo tratado con sirolimus, ciclosporina y corticoesteroides frente al que recibió sirolimus y corticoesteroides en la supervivencia del injerto a los 12 meses. La función renal mejoró significativamente con la retirada de ciclosporina. Los efectos adversos del sirolimus se materializan en que hay un aumento de incidencia de infecciones, linfoma y otros tipos de tumores (sobre todo cutáneos) También se han comunicado casos de neumonitis intersticial que se resolvieron tras la retirada del fármaco. En los tratamientos en asociación con ciclosporina hay una mayor incidencia de síndrome hemolítico urémico y necrosis avascular de la cabeza del páncreas. Las reacciones adversas más frecuentes son el dolor abdominal, diarrea, anemia, trombocitopenia, HTA, Hipercolesterolemia e hipertrigliciridemia (que a veces requiere tratamiento farmacológico para su control), hipopotasemia, artralgias, cefalea, faringitis y rinitis. Menos frecuentes son insomnio, tremor, taquicardia, estomatitis, exantema, acné y pielonefritis (10-19).

Las interacciones medicamentosas del sirolimus se metaboliza por la isoenzima CYP 3A4 del citocromo P450 tanto en la pared intestinal como en el hígado. Ciclosporina incrementa la C_{max} y el ABC de sirolimus. Los inhibidores de CYP 3A4 como los bloqueantes de los canales del calcio, antifúngicos, macrólidos, agentes procinéticos, inhibidores de la proteasa entre otros incrementan la C_{max} y el ABC de sirolimus. Los inductores de CYP 3A4 como rifampicina y anticonvulsivantes tienen el efecto contrario. No se han demostrado interacciones significativas con aciclovir, digoxina, gliburida, prednisona, cotrimoxazol o anticonceptivos orales.

Sirolimus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de sus excipientes. Debido a la susceptibilidad de infecciones oportunistas, debe administrarse profilaxis antimicrobiana frente a citomegalovirus y pneumocistis carinii durante los primeros 3 y 12 meses (respectivamente) siguientes al trasplante.

En pacientes transplantados hepáticos se ha asociado con trombosis hepática en el periodo inmediatamente posterior (20-23)

Agradecimiento:

Agradecemos la colaboración de Loli Tovar, de la consulta de trasplante del @hgda.osakidetza.net y Arantxa de Wyeth País Vasco.

Referencias bibliográficas

1. Spiegel DM. Terapia de sustitución renal: diálisis y trasplante. En SHRIER RW. Manual of Nephrology. 5ª Ed. Lippincott W&W. Philadelphia. 2001; pg 168.
2. Pallardo LM. Complicaciones a largo plazo del trasplante renal. En Luis Hernando. Nefrología clínica. 2ª Edición. Ed Paramericana. Madrid. 2003, pg 909.
3. Brazelton TR y Morris RE. Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus, sirolimus, mycophenolate mofetil and leflunomide. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 710-720.
4. Hong JC y 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: 701-704.
5. Data on File, Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals. A double-blind, comparative study of the effect of two dose levels of sirolimus versus azathioprine, administered concomitantly with standard immunosuppressive therapy in renal allograft recipients: 6-month final report (protocol 0468E1-301-US) GMR-27593-1998.
6. Data on File, Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals. Ascending single dose safety, tolerance and pharmacokinetic, study of oral sirolimus solution in pediatric patients with stable chronic renal failure receiving hemodialysis or peritoneal dialysis: final report (protocol 0468E1-147-US). GMR-31333, 1998.
7. Data on File, Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals. Pharmacokinetics of sirolimus in patients with chronic hepatic impairment and in healthy adults: final report (protocol 0468E1-134-US). GMR-31333, 1998.
8. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Tourane JL, Claersson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattström y Charpentier B. Sirolimus (Rapamycin) based therapy in human renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1036-1042.
9. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner-Lang P, Tourane JL, Claersson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattström y Charpentier B. Sirolimus (Rapamycin) based therapy in human renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1036-1042.
10. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramnerlang P, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, Campistol JM, Morales JM, Grinyo JM, Mourad G, Berthoux FC, Brattström C, Lebranchu Y y Vialtel P. Sirolimus (Rapamycin) in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69: 1252-1260.
11. Hong JC y Kahan BD. A calcineurin antagonist-free induction immunosuppression strategy for delayed graft function. in kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2001; 33: 1271-1272.
12. Johnson RWG, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claersson K y Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72: 777-786.
13. Weir M. Impact of immunosuppressive regimen on posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation Proceedings* 2001; 33 Sup 5A: 23S-26S.
14. Morelon E, Mamzer-Brunecl MF, Peraldi MN y Kreis H. Sirolimus: a new promising immunosuppressive drug. Towards a rationale for its use in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 18-20.
15. MacDonald AS. The 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; 72: 271-280.
16. 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* 200; 356: 194-202.
17. MacDonald AS. Management strategies for nephrotoxicity. *Transplantation* 2000; 69:S831-S836.
18. Flechner SM, Goldfare D, Modlin C, Feng J, Krishnamurth V, Mastroianni B, Savas Cook DJ y Novick AC. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: Prospective randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 2002; 74: 1070-1076.
19. Hong JC y Kahan BD. A calcineurin antagonist-free induction strategy for immunosuppression in cadaveric kidney transplant recipients at risk for delayed graft function. *Transplantation* 2002; 72: 1320-1328.
20. Guba M, Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, Bruns CJ, Zuelke C, Farkas S, Anthuber M, Jauch KW y Geissler EK. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nature Med* 2002; 8: 128-135.
21. Smith KD, Wrenshall LE, Nicosia RF, Pichler R, Marsh CL, Alpers CE, Polissar N y Davis CL. Delayed graft function and cast nephropathy associated with tacrolimus plus rapamycin use. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1037-1045.
22. Davis C. Sirolimus delays renal allograft recovery. *Am J Transplant* 2003; 3: 363-365.
23. McTaggart RA, Gottlieb D, Brooks J, Bachetti P, Roberts JP, Tomlanovich S y Feng S. Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 416-423.