

Neumonía intersticial asociada a sirolimus en un paciente con trasplante hepático

Sirolimus-associated interstitial pneumonitis in a liver transplant recipient

MARIE CLAIRE BERROUET, JULIÁN MIGUEL ARISTIZÁBAL,
JUAN CARLOS RESTREPO, GONZALO CORREA • MEDELLÍN

Resumen

Con la utilización de sirolimus en pacientes trasplantados, se han reportado casos de neumonitis intersticial, bronquiolitis obliterante y neumonía organizada. Nosotros describimos un caso de toxicidad pulmonar asociada al uso de sirolimus en un paciente de 59 años con trasplante hepático, revisamos los reportes de caso donde se describía toxicidad pulmonar asociada al uso de sirolimus en pacientes con trasplante hepático, con el objetivo de encontrar similitudes en factores de riesgo, manifestaciones clínicas y desenlaces. De los cinco casos reportados desde enero de 2000, incluyendo el presente, encontramos que las manifestaciones clínicas fueron similares presentándose fiebre, disnea, fatiga, tos y hemoptisis. Con la suspensión del medicamento, los pacientes resolvieron sus signos, síntomas y hallazgos imagenológicos.

La toxicidad pulmonar asociada a sirolimus debe ser considerada como diagnóstico diferencial de aquellos pacientes con trasplante hepático que reciban este medicamento y presenten manifestaciones respiratorias, pues la suspensión del medicamento lleva a la resolución del cuadro. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 305-308).

Palabras clave: *sirolimus, toxicidad pulmonar, neumonía intersticial*

Abstract

Sirolimus is an immunosuppressive drug that has been used during the past few years. Sirolimus is indicated in rescue therapies and to reduce the secondary toxic effects of calcineurin inhibitors. This drug has been associated with infrequent but severe pulmonary toxicity. Cases of interstitial pneumonitis, bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, and alveolar proteinosis have been described. We describe a case of pulmonary toxicity associated with the use of sirolimus in a 59-yr-old liver transplant recipient. We also review all reported cases of sirolimus-associated lung toxicity among liver transplantation recipients, with the intention of understanding the risk factors, the clinical picture and the outcomes of this complication. Five cases have been reported since January 2000, including the present case. Clinical presentation is similar, with fever, dyspnea, fatigue, cough, and hemoptysis. Discontinuation of the drug led to resolution of clinical and radiographic findings. Sirolimus-induced pulmonary toxicity is a serious condition and should be considered in the differential diagnosis of liver recipients presenting with respiratory findings. Discontinuation of the drug is associated with resolution of the pulmonary compromise. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 305-308).

Key words: *sirolimus, pulmonary toxicity, interstitial pneumonia*

Dra. Marie Claire Berrouet Mejía: Residente de Toxicología Clínica Facultad de Medicina Universidad de Antioquia; Dr. Julián Miguel Aristizábal Aristizábal: Residente de Medicina Interna Facultad de Medicina Universidad de Antioquia; Dres. Juan Carlos Restrepo Gutiérrez y Gonzalo Correa Arango: Profesores del Departamento de Medicina Interna. Universidad de Antioquia. Grupo de Gastrohepatología, U de A Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Pancreática Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU). Medellín? Correspondencia. Dr. Juan Carlos Restrepo
E-mail: jcrestrepo@hptu.org.co
Recibido: 22/V/08 Aceptado: 23/X/08

Reporte de caso

Paciente de 59 años con historia de cirrosis hepática criptogénica, a quien se le realizó trasplante hepático en abril de 2006; el procedimiento y la evolución posoperatoria fueron satisfactorios. Él inició con un esquema de ciclosporina, azatioprina y prednisona, y lo continuó hasta

ser dado de alta; posteriormente, en una cita de control, la ciclosporina fue reemplazada por sirolimus 3 mg/día para prevenir nefrotoxicidad.

El 26 de marzo de 2007 ingresa al hospital por un cuadro clínico caracterizado por fiebre, adinamia, cefalea, escalofrío y disnea progresiva, no relatada tos ni dolor torácico. Al exa-

men físico se encontró un paciente en regulares condiciones generales consciente orientado en las tres esferas, con signos vitales al ingreso de: presión arterial 110/60, pulso 120 latidos por minuto, temperatura de 39,9°C, mucosas secas, ruidos cardiacos rítmicos, murmullo vesicular conservado en ambos campos pulmonares sin ruidos sobreagregados; en el resto el examen físico no se encontraron otros hallazgos patológicos.

Los exámenes paraclínicos que se le solicitaron evidenciaron una alcalosis respiratoria, recuento de glóbulos blancos de 8.100, neutrófilos 82%, creatinina sérica 1.0 y reactantes de fase aguda elevada. Considerando los paraclínicos y la clínica presentada por el paciente, se realizó una impresión diagnóstica de neumonía, por lo que se solicitaron cultivos y se iniciaron antibióticos empíricos; posteriormente, en los rayos x de tórax se evidencian infiltrados intersticiales asimétricos, bilaterales. Sumado a esto, la capacidad de ventilación del paciente se deteriora, por lo cual requiere unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica. La respuesta a los antibióticos no fue buena, por lo cual se solicitó una tomografía de alta resolución en la que reportaron infiltrados difusos simétricos con patrón en vidrio esmerilado, no se identificaron nódulos, masas, bulas, cavernas, lesiones quísticas ni conglomerados ganglionares, ni evidencia de consolidación. El lavado broncoalveolar reportó un cuadro inflamatorio donde predominaron los linfocitos reactivos; en el parénquima pulmonar, se identifican infiltrados de tipo vidrio esmerilado bilateral en ambos campos pulmonares, simétricos.

Los nuevos hallazgos encontrados, sumados a la clínica del paciente, cultivos negativos y a la pobre respuesta a la antibioticoterapia, sugirieron un cuadro de toxicidad pulmonar asociada a sirolimus. El medicamento fue retirado y dos días después de la suspensión se comenzó a evidenciar mejoría en el patrón ventilatorio, por lo cual fue extubado y posteriormente trasladado de UCI a salas generales.

En los rayos x de control se observó disminución de los infiltrados, al igual que en la tomografía de alta resolución (Figura 1); los síntomas residuales fueron resolviéndose gradual y satisfactoriamente. El paciente inició un nuevo esquema con micofenolato, prednisona y se reinició la ciclosporina.

En la biopsia pulmonar que se realizó en su estancia hospitalaria se reportó neumonitis intersticial (Figura 2); en la valoración de control se encontró un paciente en buenas condiciones, sin requerimientos de oxígeno, sin evidencia de rechazo del trasplante, sin alteraciones en su función renal y sin ningún síntoma o signo que evidenciara toxicidad pulmonar. El reinicio de la terapia inmunosupresora no se asoció con nuevos eventos adversos

Discusión

El trasplante de órganos se basa en cinco principios generales. El primero de ellos es la cuidadosa selección del donante y el receptor, considerando aspectos como el grupo

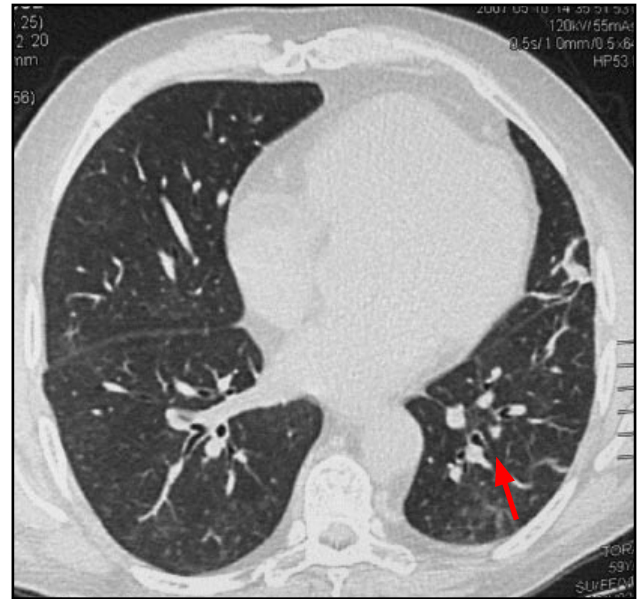


Figura 1. Tomografía de alta resolución pulmonar. Presencia de infiltrados intersticiales peribroncovasculares en bases que han disminuido con respecto a la imagen previa y nódulos basales izquierdos que sugieren cambios fibrociatriciales.

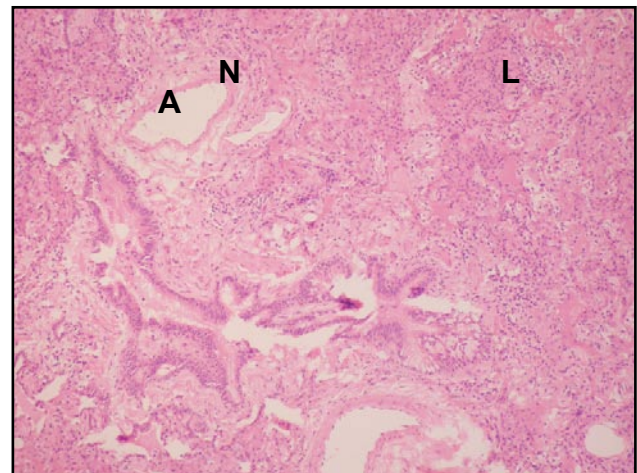


Figura 2. Biopsia pulmonar. Parénquima pulmonar con infiltración linfocítica (L) y plasmocítica, con alveólos (A) revestidos por neumocitos hiperplásicos (N) y acúmulos de células epitelioides, linfocitos y plasmocitos; algunos muestran macrófagos y restos de fibrina en su interior.

sanguíneo y la compatibilidad HLA; posteriormente, es necesario seleccionar los medicamentos inmunosupresores que se van a utilizar, diferentes fármacos se utilizan simultáneamente a bajas dosis buscando un efecto sinérgico que permita maximizar el efecto inmunosupresor y limitar los efectos tóxicos asociados. El tercer principio es considerar que se deben tener niveles adecuados de estos fármacos para evitar el rechazo del órgano trasplantado, por esta razón inicialmente se utiliza una fase intensiva de inducción, seguida de bajas dosis como mantenimiento. Como cuarto aspecto por considerar, es importante resaltar la importancia de investigar cuando se presente una disfunción del órgano trasplantado si

ésta se debe a: un rechazo del trasplante, fallos terapéuticos, toxicidad asociada a medicamentos o infecciones. Cabe resaltar que muchas de estas situaciones pueden coexistir. El último principio no sólo se aplica en la farmacoterapia, sino que es también común para la administración de todos los medicamentos y es que ante la presencia de síntomas y signos de toxicidad que exceden los beneficios del medicamento, éstos se deben retirar (1, 2).

Las sustancias actualmente disponibles para terapia inmunosupresora utilizadas en los trasplantes se pueden clasificar en dos grandes grupos: farmacológicas y biológicas. Las primeras incluyen esteroides, agentes supresores e inhibidores del ciclo celular; estos fármacos modulan las células del sistema inmunitario y modifican su estado funcional, presentando acción indirecta sobre las células del sistema inmune, actuando a través de antígenos o en forma inespecífica regulando otros mecanismos involucrados en el control de su estado funcional. Los biológicos están dotados de actividad biológica propia sin requerir la participación inmediata de las células del sistema inmune, dentro de este grupo se encuentran moléculas activas exógenas como: anticuerpos monoclonales y moléculas recombinantes, anticuerpos monoclonales frente a células neoplásicas no linfoides, agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral, citocinas e interferones, entre otros; éstos pueden introducirse en el organismo e inducir efectos por sí mismos (2).

Sirolimus también denominado rapamicina, es un nuevo medicamento aprobado por la FDA desde 1999, es derivado del *Streptomyces hygroscopicus* y su estructura es la de una lactona macrocíclica. Está indicado para la profilaxis o el rechazo del trasplante de órganos, en combinación con inhibidores de la calcineurina o glucocorticoides. En pacientes con alto riesgo de presentar nefrotoxicidad asociada a los inhibidores de la calcineurina, sirolimus se ha utilizado junto con esteroides y micofenolato (1, 2).

Sirolimus inhibe la activación y proliferación de los linfocitos T; para ejercer su actividad terapéutica, este fármaco debe formar un complejo con la inmunofilina, FKBP12. Este complejo no modifica la actividad de la calcineurina, sino que se liga con la cinasa de mamíferos y la inhibe (mTOR), esta enzima es clave en el ciclo celular; la inhibición de esta cinasa bloquea la progresión del ciclo en la transición de G₁ a S (1, 2).

Con relación a la farmacocinética, sirolimus luego de la administración oral se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y alcanza concentraciones máximas en el lapso de una hora posingesta. Las comidas con abundantes grasas disminuyen en un 34% la concentración sanguínea del fármaco. La biodisponibilidad es de 15%, en el plasma el 40% del medicamento está unido a proteínas sobre todo a albúmina, el metabolismo es hepático por medio de reacciones de fase I donde se encuentra la CYP 3A4 y es transportado por la glicoproteína P; cabe resaltar que al ser transportado por la glicoproteína P y metabolizado por la CYP3A4,

que es una de las isoenzimas encargadas de metabolizar la gran mayoría de los sustratos, se debe prestar atención a las interacciones con otros medicamentos, por ejemplo la ciclosporina, es por esto que la administración apropiada de estos dos medicamentos debe ser separado por un intervalo de cuatro horas. Todos los inhibidores de la CYP3A4 como ketoconazol, inhibidores de proteasa y diltiazem, entre otros, pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas; mientras que los inductores del sistema microsomal como jugo de toronja, rifampicina y nevirapina pueden disminuir sus concentraciones en sangre. Se detectan siete metabolitos principales y también están presentes en orina y heces, siendo esta última la principal vía de excreción (1, 2).

Dentro de los efectos adversos de este medicamento se encuentran toxicidad medular donde hay un amplio espectro de presentaciones desde la trombocitopenia que es el hallazgo más común, hasta anemia, leucopenia y mielosupresión. También se han descrito con este medicamento edema periférico, alteraciones gastrointestinales siendo la más común la diarrea, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, angioedema, mialgias, hipocalemia, pancreatitis y al igual que otros inmunosupresores, hay un incremento en el riesgo de infecciones principalmente por CMV y pneumocystis (1, 2).

Recientemente se ha reconocido la toxicidad pulmonar asociada a la administración de sirolimus. Dentro de los efectos adversos de este medicamento, la toxicidad pulmonar comprende un amplio espectro de presentaciones clínicas dentro de las cuales se encuentran: neumonitis intersticial, hemorragia alveolar difusa y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (3, 4).

La controversia actual relacionada con respecto a este efecto adverso plantea dos hipótesis: una es que es un proceso dosis dependiente y la otra es que es una reacción inmune. Morelon y colaboradores en estudios publicados en los años 2000 y 2001, plantean que este efecto puede involucrar ambos mecanismos; este autor expone que en la toxicidad por sirolimus se exponen antígenos criptogénicos que desencadenan una respuesta autoinmune, un ejemplo de esto son dos de las manifestaciones asociadas: alveolitis linfocítica y neumonitis intersticial (3-5).

Para el año 2000 se habían descrito 32 casos de toxicidad pulmonar asociada a sirolimus en pacientes con trasplante renal, hasta el momento se han reportado sólo cinco casos en la literatura en pacientes con trasplante hepático (6).

Las principales manifestaciones de la toxicidad asociada a este medicamento son: disnea, fatiga, tos y fiebre: éstas hacen que ante su presencia en el contexto de un paciente trasplantado, se haga diagnóstico diferencial entre la toxicidad asociada a medicamentos que llevaría a la suspensión de los mismos con infecciones por gérmenes oportunistas como CMV, hongos, micobacterias, PCP, entre otros, que llevarían al inicio de antibióticos (7).

Morelon y colaboradores en sus estudios, proponen los siguientes criterios para el diagnóstico de toxicidad pulmonar asociada a sirolimus (4, 5):

Tabla 1. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y desenlace en pacientes trasplantados hepáticos quienes presentaron toxicidad pulmonar asociada a sirolimus.

Autor/Año	Edad/Sexo	Sintomas	Otros inmunosupresores usados	Toxicidad pulmonar	Desenlace
Singer, 2000	n/a	n/a	n/a	Neumonitis intersticial	n/a
Lennon, 2001	Masculino 49 años	Disnea progresiva y tos no productiva	Ciclosporina, esteroides, azatioprina, tacrolimus	Infiltrados intersticiales, bilaterales, alveolitis linfocítica, disminución en la capacidad de difusión del CO	Vivo
Avitzur, 2003	Femenino 8 años	Fatiga, tos hiporexia	Ciclosporina, azatioprina	Neumonitis intersticial, úlceras en boca	Vivo
Jiménez, 2006	Masculino 45 años	Disnea progresiva y tos	Azatioprina	Neumonitis intersticial	Vivo
Berrouet 2008	Masculino 59 años	Fiebre, disnea y tos	Ciclosporina, esteroides, azatioprina	Neumonitis intersticial	Vivo

- Antecedente previo de exposición al sirolimus antes de los síntomas.
- Exclusión de infecciones o de patologías pulmonares de base.
- Exclusión de otros agentes y medicamentos que produzcan las manifestaciones clínicas.
- Resolución de los signos y síntomas luego de la suspensión del medicamento.

Se han reportado casos de muertes asociadas a la administración de sirolimus en pacientes con trasplante cardíaco (8, 9). Hasta el momento en la literatura no se han reportado casos de mortalidad asociada a toxicidad pulmonar inducida por sirolimus en pacientes con trasplante hepático (10).

En el caso descrito, al paciente se le administró sirolimus antes de iniciar con el cuadro clínico, los cultivos solicitados fueron negativos, descartándose infección además de la ausencia de respuesta a la antibioticoterapia, una vez se asociaron las manifestaciones al sirolimus y éste se suspendió la evolución clínica fue satisfactoria. En resumen presentamos el quinto caso reportado en la literatura donde pretendemos resaltar que la toxicidad pulmonar inducida por sirolimus a pesar de ser un efecto adverso poco descrito en pacientes con trasplante hepático, es importante considerarla dentro del

diagnóstico diferencial del paciente que presenta un cuadro respiratorio, ya que la suspensión del medicamento lleva a la resolución de las manifestaciones.

Referencias

1. Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet* 2001; **40**: 573–85.
2. Kahan BD. Sirolimus: a ten-year perspective. *Transplant Proc* 2004; **36**: 71–5.
3. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, Ross DJ, Gritsch HA, Kendrick EA, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 2004; **77**: 1215–20.
4. Morelon E, Stern M, Israël-Biet D, Correas JM, Danel C, Mamzer-Bruneel MF, et al. Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 2001; **72**: 787–90.
5. Morelon E, Stern M, Kreis H. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2000; **343**: 225–6.
6. Singer SJ, Tiernan R, Sullivan EJ. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2000; **343**: 225–6.
7. Chhajed PN, Dickenmann M, Bubendorf L, Mayr M, Steiger J. Patterns of pulmonary complications associated with sirolimus. *Respiration* 2006; **73**: 367–74.
8. 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**: 698–703.
9. Manito N, Kaplinsky EJ, Bernat R, Roca J, Castells E, Serrano T, et al. Fatal interstitial pneumonitis associated with sirolimus 6therapy in a heart transplantation recipient. *J heart lung transplantation* 2004; **23**: 780–2.
10. Avitzur Y, Jimenez-Rivera C, Fecteau A, Jones N. Interstitial granulomatous pneumonitis associated with sirolimus in a child after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; **37**: 91–4.