



Neumonitis intersticial asociada al uso de sirolimus en un trasplantado renal: un caso clínico

M. Martínez, F. M. González Roncero, M. López, J. Toro, M. A. Valdivia, P. Pereira, M. A. Gentil, G. Rodríguez Algarra y J. Mateos

Servicio de Nefrología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

El sirolimus es un fármaco inmunosupresor que se ha demostrado eficaz en la reducción de la incidencia de rechazo agudo en los receptores de trasplante renal. Al no tener efectos nefrotóxicos, su uso sinérgico con otros anticalcineurínicos permite potencialmente la reducción de la dosis de estos. Entre sus efectos secundarios más conocidos se encuentra la trombocitopenia y la hiperlipidemia. También es frecuente la aparición de alteraciones en la bioquímica hepática. Recientemente se ha comunicado la existencia de algunos casos de neumonitis intersticial asociada al uso de sirolimus. Presentamos un caso clínico relativo a este infrecuente pero ya constatado efecto adverso, que creemos debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial de las neumonías intersticiales que aparezcan en los pacientes que estén en tratamiento con este fármaco, junto con las otras nosologías de más frecuente aparición en el paciente inmunodeprimido.

Palabras clave: **Trasplante renal. Neumonías. Inmunosupresión. Sirolimus.**

INTERSTITIAL PNEUMONITIS ASSOCIATED TO SIROLIMUS ADMINISTRATION IN A PATIENT WITH RENAL TRANSPLANTATION: A CLINICAL CASE

SUMMARY

Sirolimus is an immunosuppressive drug which has proved its effectivity to reduce the incidence of acute rejection in renal transplantation receptors. As this drug lacks nephrotoxic effects, its simultaneous use with other anticalcineurinic drugs allows the use of reduced doses. Thrombocytopenia and hyperlipidemia are the best known side-effects of sirolimus administration. Alterations in hepatic biochemistry results are also common. Some instances of interstitial pneumonitis associated to its use have been recently reported. In this paper we present a clinical case related to this rare but already confirmed adverse side-effect, which apart from the other more common nosologies occurring in immunosuppressed patients, should be taken into account in the differential diagnosis of interstitial pneumonitis in patients who are being administered this drug.

Key words: **Renal transplantation. Pneumonias. Immunosuppression. Sirolimus.**

INTRODUCCIÓN

Sirolimus (SRL) es un inmunosupresor de probada eficacia usado con o sin anticalcineurínicos, y podría ser una alternativa a estos fármacos ya que no posee sus efectos nefrotóxico^{1,2}. Es un macrólido derivado de *Streptomyces hygroscopicus* y relacionado estructuralmente con el tacrolimus. Se une a la misma inmunofilina citoplasmática que éste (la FKBP12), pero no actúa inhibiendo la actividad fosfatasa calciodependiente de la calcineurina, sino a través de un grupo de proteínas (TOR, *target of rapamycin*) que inhiben la acción de diversos enzimas esenciales en la progresión del ciclo celular de G1 a S de los linfocitos T en respuesta a la IL-2^{1,2}. Como efectos secundarios más frecuentes se han descrito la aparición de astenia, cefaleas, epistaxis, diarrea y artralgias. También son frecuentes la aparición de dislipemias y trombocitopenias, y más ocasionalmente anemia y leucopenia^{2,4,5,7}, que suelen presentar una relación dosis-dependientes. Algunos autores han comunicado recientemente la aparición de algunos casos de neumonitis intersticial asociados a su uso^{3,4,6,7}.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 65 años de edad con insuficiencia renal crónica de etiología no filiada que inició diálisis en el año 1994, recibiendo trasplante renal de cadáver en julio de 1996. Recibió terapia inmunosupresora de inducción con ATG, prednisona (PRD), azatioprina (AZA) y ciclosporina (CsA). La evolución posterior del paciente fue satisfactoria; no necesitó hemodiálisis ni sufrió rechazo del injerto. En agosto de 1999, aparece de un cuadro miopático que fue exhaustivamente estudiado por el Servicio de Neurología de nuestro hospital (incluida biopsia muscular), siendo calificado finalmente de idiopático. Fue sustituida la CsA por tacrolimus (FK, septiembre de 1999) y posteriormente la AZA por micofenolato (MMF, mayo 2000), para descartar la participación de estas drogas en la miopatía. En febrero de 2002, se sustituye finalmente la CsA por SRL quedando el paciente en tratamiento con PRD (7,5 mg/día), SRL (2 mg/día), MMF (1 g/día) además de doxazosina, furosemida (1 comp/día) y calcitriol.

Semanas antes al ingreso el paciente había desarrollado un cuadro de fiebre intermitente, tos seca, astenia, y disnea a moderados esfuerzos. Al ingreso estaba febril (38,5 °C), con moderado deterioro del estado general, consciente, orientado, hemodinámicamente estable y con discreta taquipnea en reposo. No había ingurgitación yugular ni incremento de la disnea con el decúbito. Tampoco se apreciaron edemas

en zonas declives ni el paciente los refería en los días previos al ingreso. En la auscultación respiratoria existían crepitantes en ambos campos pulmonares. La saturación de oxígeno era del 90%. En la radiografía de tórax se constató la existencia de un infiltrado de predominio intersticial, difuso y bilateral, aunque con mayor predominio en base derecha (fig. 1). Estos hallazgos radiológicos se confirmaron en un TAC que se realizó con carácter urgente el mismo día del ingreso (fig. 2). En el estudio analítico solo destacaba la presencia de moderada leuco-neutropenia (3.220 leuc/mm³ y 1.400 PMN/mm³). No había deterioro en la función del injerto respecto a la del paciente en fechas previas (Cr 2,5, Clcr 43 ml/min).

Se inició tratamiento empírico para cubrir los gérmenes oportunistas más frecuentes, con ceftriaxona, ganciclovir y cotrimoxazol. No se intensificó el tratamiento diurético, manteniéndose el peso del paciente estable durante todo el ingreso. Se decidió también la retirada del SRL. En los días siguientes, el paciente mejoró de forma evidente, desapareciendo la fiebre, la sintomatología respiratoria, y los hallazgos radiológicos.

Todos los estudios microbiológicos realizados al ingreso del paciente, y antes de la instauración del tratamiento antimicrobiano, resultaron negativos (tandas de hemocultivos, antigenemia y cultivo para CMV, antigenuria para Legionella, baciloscopia y cultivo de Lowenstein en esputo para micobacterias, cultivos de esputo incluido pneumocistis, y serología para los agentes etiológicos habituales de neumonía atípica). Los realizados para descartar proceso autoinmune también lo fueron (complemento sérico, ANCA, anti-MBG, etc.). Los niveles de SRL al ingreso se encontraban dentro del rango normal (8 ng/ml). La ecocardiografía mostró una fracción de eyección normal y descartó endocarditis. Con estos datos se hizo el diagnóstico de neumonitis por SRL y el paciente fue dado de alta 7 días más tarde tras una evolución satisfactoria, estando actualmente asintomático en las revisiones que se le realizan.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha, en la FDA (*Food and Drug Administration*) se han comunicado unos 34 casos de neumonías intersticiales con relación al uso de SRL⁷. El diagnóstico de certeza de esta entidad es de gran dificultad en muchas ocasiones, y en general se ha basado en los siguientes criterios^{5,8}: 1) relación cronológica directa con la toma de SRL; 2) exclusión de otras causas de patología pulmonar en este tipo de pacientes, sobre todo las de etiología infecciosa por gérmenes oportunistas, además de enfermedades autoin-



Fig. 1.—Radiografía de tórax del paciente al ingreso: se observa un infiltrado intersticial difuso y bilateral.

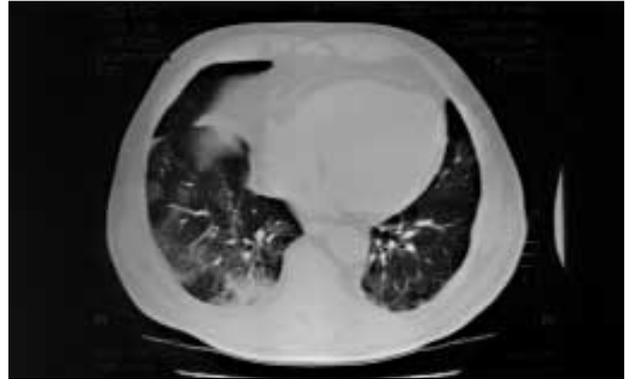


Fig. 2.—Tomografía axial computerizada: muestra un patrón radiológico de vidrio delustrado de forma parcheada y bilateral, aunque especialmente intenso en los segmentos inferiores del pulmón derecho, detalle que recoge la imagen.

munes y toxicidad pulmonar debida a la exposición a otras drogas (azatioprina, inhibidores de la enzima de conversión a angiotensina, fibratos, betabloqueantes, y cotrimoxazol, entre otros), y 3) resolución de cuadro tras la retirada del SRL.

Se especula que el mecanismo causal de este proceso podría estar en relación con una reacción inmune de tipo celular, favorecida por la exposición de antígenos no conocidos que desarrollarían posteriormente la alveolitis linfocitaria y la neumonía intersticial⁵. Otros datos sin embargo (mejoría gradual a la reducción de la dosis en algunos casos y aparición del proceso en otros que recibían elevadas dosis de SRL), hacen pensar en una relación dosis-dependiente^{4,5}. En la serie de 8 pacientes descrita por Morelon y cols.⁵, el lavado broncoalveolar demostró la existencia de linfocitosis alveolar en grado moderado a severo en 7 casos, con un incremento de los CD4 en 3 de ellos, además de un aumento de eosinófilos y mastocitos en 5. En 2 pacientes, el estudio se completó con una biopsia pulmonar que mostró bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, infiltrados linfocíticos intersticiales y granulomas no necrotizantes. En nuestro caso no podemos aportar datos histológicos o del lavado broncoalveolar, ya que ante la clara mejoría clínica del paciente en los días siguientes a la retirada del SRL, no creímos ético realizarlos, por los riesgos que toda técnica invasiva conlleva. Creemos por otra parte, que con la batería de pruebas microbiológicas realizadas se puede descartar razonablemente la existencia de patología infecciosa. Si bien se inició tratamiento antibiótico empírico, este se retiró en pocas horas, tras constatar la excelente evolución del paciente y la negatividad de las pruebas ya comentadas. Igualmente se descarta la posibilidad de insuficiencia cardíaca que pudiese expli-

car parte de la clínica que presentaba el paciente, así como la existencia de otros procesos autoinmunes que pueden producir neumonitis (no existía dato alguno de que los padeciera en los múltiples estudios realizados a causa de la miopatía, y en cualquier caso la mejoría clínica no coincidió con un aumento de la terapia inmunosupresora). Tampoco hubo cambio alguno en el tipo o dosis, de los otros fármacos que habitualmente recibía el paciente. Por todo ello, y sobre todo basándonos en la evidente resolución del cuadro en los días siguientes a la retirada de SRL creemos suficientemente probado el diagnóstico de neumonitis intersticial asociada al SRL.

En la misma línea de opinión de los autores que han documentado las series más amplias publicadas hasta la fecha³⁻⁶, creemos que, ante todo paciente en tratamiento con SRL en el que detecten datos de neumonía intersticial, este fármaco debe ser incluido como posible causa en el diagnóstico diferencial, además de descartar otras etiologías (fundamentalmente infecciosas), mucho más frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Groth CG, Bäckman L, Morales JM y cols.: Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporin. *Transplantation* 67 (7): 1036-1038, 1999.
2. Kreis H, Cisterne JM, Land W y cols.: Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 59 (7): 1252-1255, 2000.
3. Morelon E, Stern M, Kreis H: Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 343 (3): 225-226, 2000.

M. MARTÍNEZ y cols.

4. Mahalati K, Murphy DM, West ML: Bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia in renal transplantation recipients. *Transplantation* 69 (7): 1531-1532, 2000.
5. Morelon E, Stern M, Israel-Biet D, Correas JM, Danel C, Mamzer-Bruneel MF, Peraldi MN, Kreis H: Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* Sep 15; 72 (5): 787-790, 2001.
6. Singer SJ, Tiernan R, Sullivan EJ, Morelon E, Stern M, Kreis H: Interstitial Pneumonitis Associated with Sirolimus Therapy in Renal-Transplant Recipients. *N Engl J Med* 343 (24): 1815-1816, 2000.
7. Morelon E, Mamzer-Bruneel MF, Peraldi MN, Kreis H: Sirolimus: a new promising immunosuppressive drug. Towards a rationale for its use in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16: 18-20, 2001.
8. Foucher P, Biour M, Blayac JP y cols.: Drugs that may injure the respiratory system. *Eur Respir J* 10 (2): 265-267, 1997.