

## Neumonitis secundaria a sirolimus en pacientes trasplantados de corazón. Reporte de dos casos

Hugo Jesús Zetina-Tun, ✉ Guillermo Careaga-Reyna, Carlos Alberto Lezama-Urtecho, José Galván-Díaz, Gustavo Armando de la Cerda-Belmont

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. México, D.F.

Trabajo recibido: 17-VIII-2012; aceptado: 20-VIII-2012

**RESUMEN. Introducción:** El tratamiento inmunosupresor en el trasplante de corazón ha evolucionado; sin embargo, los fármacos inmunosupresores tienen efectos adversos serios tal como la neumonitis asociada al uso de sirolimus. **Informe de casos:** Se trata de dos pacientes de sexo masculino de 40 y 58 años de edad trasplantados de corazón que iniciaron con cuadro de fiebre, «rash» y neumonitis, la cual por exclusión se asoció al uso de sirolimus como parte del esquema de terapia inmunosupresora. El fármaco se suspendió y los pacientes mejoraron de manera evidente. **Conclusión:** La neumonitis asociada a sirolimus es una complicación seria que debe sospecharse en pacientes trasplantados aunque el diagnóstico sea por exclusión. La suspensión del medicamento se asocia con una mejoría inmediata.

**Palabras clave:** Sirolimus, trasplante de corazón, neumonitis, inmunosupresores.

**ABSTRACT. Background:** Immunosuppressive therapy for heart transplantation has been evolved. However, the immunosuppressive drugs may produce serious adverse effects as pneumonitis with the use of sirolimus. **Case reports:** Two male heart transplant recipients age 40 and 58 years-old, were accepted in our service with fever, rash and pneumonitis. The diagnosis of pneumonitis associated to the use of sirolimus was made via exclusion of other etiological possibilities, and the drug was retired of the immunosuppressive therapy. The patients, immediately improves their clinical condition. **Conclusion:** It was concluded that sirolimus related pneumonitis is a serious complication, and this condition must be suspected in transplant recipients, and diagnosis could be made with the exclusion of other etiological causes. When the sirolimus administration is suspended, the patient immediately improves clinically.

**Key words:** Sirolimus, heart transplantation, pneumonitis, immunosuppressive therapy.

### INTRODUCCIÓN

El trasplante cardiaco ha logrado ser una excelente opción terapéutica para la falla cardiaca terminal.<sup>1</sup> Con el fin de evitar y disminuir los episodios de rechazo agudo, se utilizan los agentes inmunosupresores en forma crónica. Actualmente, el esquema consta de dos o tres fármacos inmunosupresores: esteroides, inhibidores de la calcineurina e inhibidores de la síntesis de las purinas.<sup>2</sup> Los efectos colaterales del inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), principalmente la nefrotoxicidad, han limitado el uso de estas drogas teniendo que utilizar los mTOR<sup>3</sup> del tipo del sirolimus (SIR); estos inmunosupresores no tienen efectos nefrotóxicos.<sup>4</sup>

El SIR es un inmunosupresor tipo macrólido de lactona aislado del *Streptomyces hydrocopicus*, utilizado en los trasplantes de órgano sólido<sup>5</sup> para evitar el rechazo agudo, autorizado por la FDA desde 1999.<sup>6</sup> Su mecanismo de acción es inhibir la proteincinasa involucrada en la

proliferación celular, el blanco de la rapamicina en mamíferos: mTOR (o *target of rapamicyn*), incluso los linfocitos, células de músculo, en respuesta a las citocinas y factor de crecimiento,<sup>7</sup> además se une a la misma inmunofilina citoplásmica que el tacrolimus (FKBP-12) a través de un grupo de proteincinasas (mTOR) y no por la vía de inhibir la actividad de la fosfatasa calcio dependiente de la calcineurina, bloqueando la acción de diversas enzimas esenciales involucradas en el proceso del ciclo celular de G1 a S de los linfocitos T en respuesta a la IL 2.<sup>8</sup> El SIR, además de inhibir la activación de los linfocitos T y B, inhibe la proliferación celular y migración de las células del músculo liso inducido por el factor de crecimiento, evento clave en el proceso de rechazo crónico.<sup>9</sup>

Los efectos colaterales del SIR más frecuentes son: dislipidemia, trombocitopenia, edema y «rash».<sup>10</sup> Una complicación potencialmente fatal es la toxicidad pulmonar manifestada como neumonitis asociada a SIR,<sup>11</sup> cuadro que semeja una infección pulmonar.<sup>12</sup> Se sospecha que

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/neumologia>

la etiología sea por inmunidad celular, favorecida por exposición a antígenos desconocidos que desarrollan una alveolitis linfocitaria y una neumonía intersticial.<sup>13</sup>

Los criterios para el diagnóstico de neumonitis asociada a SIR son los siguientes: 1) fiebre con tos seca o productiva, incluyendo «rash», 2) ingesta de SIR, 3) cultivos de expectoración o por lavado broncoalveolar (BAL) negativos, 4) descartar otro sitio infeccioso, 5) tomografía axial computarizada (TAC) de tórax con zonas de alveolitis en imagen de vidrio despolido y 6) mejoría y resolución del cuadro al retiro del SIR, 7) excluir otras causas de toxicidad pulmonar: autoinmune, drogas y tóxicos.<sup>14</sup>

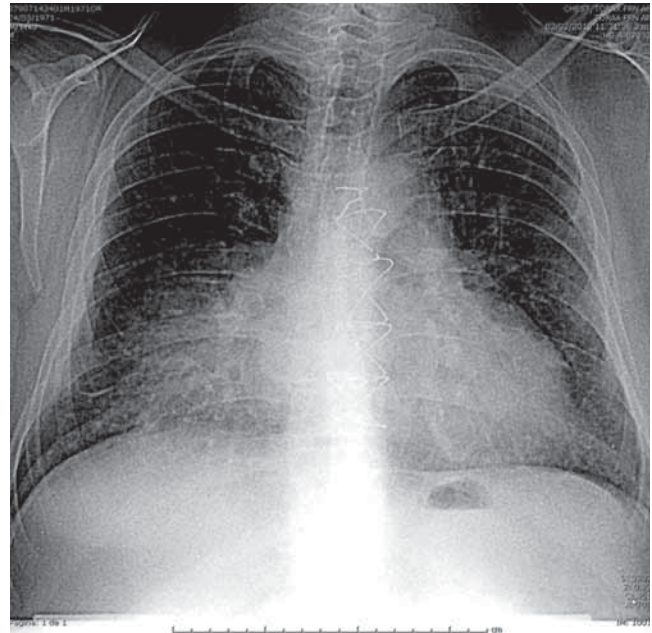
El propósito de este trabajo es presentar el informe de dos casos con esta complicación.

## INFORME DE CASOS

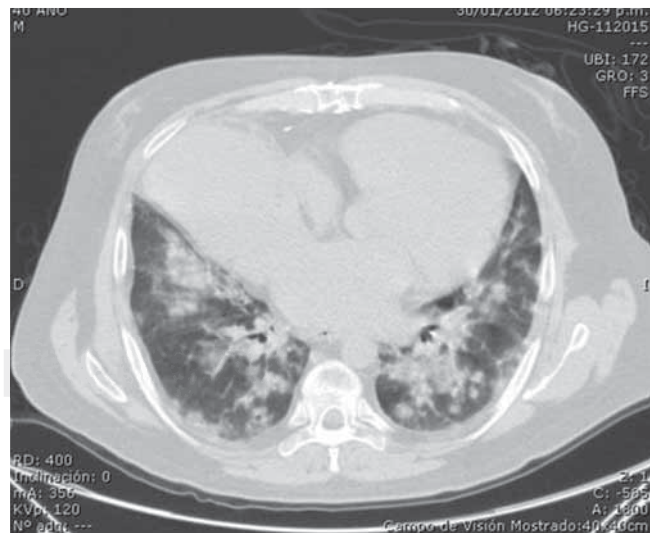
**Caso clínico 1.** Masculino de 40 años sometido a trasplante cardiaco heterotópico en marzo de 2006, con evolución favorable, inicialmente manejado con los siguientes inmunosupresores: prednisona, micofenolato y tacrolimus. A los 4 años inició con deterioro de la función renal que se mantuvo y manejó con disminución de dosis de tacrolimus, manteniendo los niveles séricos de este último entre 5 y 8 ng/mL. A pesar de este ajuste, persistió la falla renal con incremento de la creatinina sérica a 3.2 mg/dL. En diciembre de 2011, se decidió el retiro de tacrolimus e inicio de SIR. A las cuatro semanas presentó erupción cutánea, rosácea, con máculas, ronchas y prurito en cara, cuello y tórax. A las 8 semanas, inició con fiebre y malestar orofaríngeo. Se prescribió amoxicilina oral por cinco días, sin ceder el cuadro febril y se agregó tos seca y productiva blanquecina además de dolor muscular; sus niveles de SIR fueron mayores de 30 ng/mL, por lo que se disminuyó la dosis. Ante la persistencia de fiebre, malestar general y tos se ingresó a hospitalización y efectuaron una serie de exámenes. Se inició ceftriaxona a 1 gr IV c/12 h. La fiebre continuó, la tos se volvió hemoptoica. Los cultivos de esputo, hemocultivo, urocultivo, reacciones febriles y TORCH fueron negativos. En la radiografía del tórax inicial (figura 1), se observó un infiltrado intersticial mínimo sin zonas de condensación; los niveles de SIR en 10.40 ng/mL. Cada vez que ingería SIR oralmente, a los 60 minutos presentaba «rash» y prurito. No se realizó broncoscopia ni BAL por no considerarse necesario y con riesgo de infección secundaria. Se tomó TAC de tórax donde se observaron zonas de condensación de vidrio despolido en ambos hemitórax en regiones media y basal (figura 2). Ante estos datos, la sospecha de neumonitis por SIR fue alta, por lo que se retiró el mismo fármaco inmunosupresor; la respuesta fue sorprendente: cesó la fiebre y

el dolor muscular a las 24 h y la tos a las 72 h. Evolución favorable con mejoría en la radiografía del tórax (figura 3), la cual a los siete días posteriores al retiro de SIR fue normal y es egresado del hospital en ese tiempo.

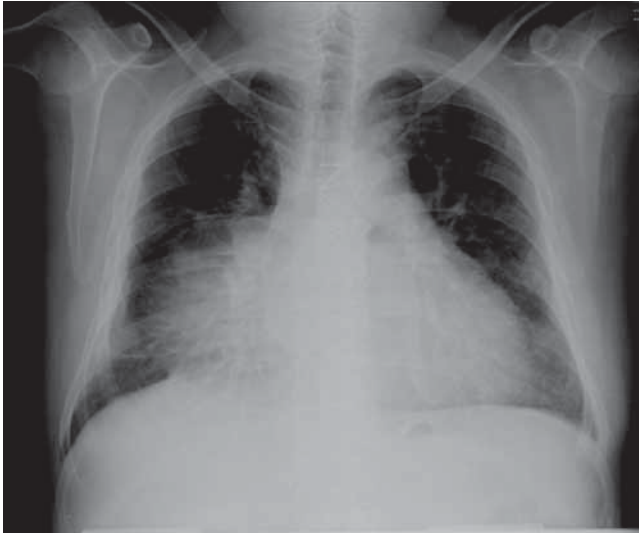
**Caso clínico 2.** Masculino de 58 años con cardiomiopatía isquémica con insuficiencia cardiaca termi-



**Figura 1.** Radiografía del tórax al ingreso del paciente, la cual muestra infiltrado bilateral de predominio basal sugestivo de proceso intersticial. La imagen densa hiliar derecha corresponde al corazón heterotópico.



**Figura 2.** Tomografía axial computarizada del tórax con imagen en vidrio despolido en ambos campos pulmonares.



**Figura 3.** Radiografía del tórax 14 días después de suspender el sirolimus, que muestra disminución del infiltrado en el paciente con corazón heterotópico.

nal, recibió trasplante cardiaco ortotópico en octubre de 2011, con evolución favorable egresado a los 10 días con triple esquema inmunosupresor: prednisona, micofenolato de mofetilo y tacrolimus. Desde los dos meses postrasplante, comenzó con incremento de azoados séricos con una creatinina sérica de 3.4 mg/dL, a pesar de la disminución de tacrolimus y de mantener los niveles séricos cercanos a 10 mmol/dL. Ante la persistencia de retención de azoados se decidió retirar el tacrolimus e iniciar el SIR a los cuatro meses postrasplante. A las dos semanas de inicio de SIR, presentó erupción eritematosa en tronco y extremidades superiores acompañadas de prurito. A las cuatro semanas inició con fiebre, tos seca, mialgias y evacuaciones diarreicas. Se ingresó a hospitalización para su estudio. Sus niveles séricos de SIR fueron: 4.85 y 5.61 ng/mL con fiebre. Los cultivos de expectoración, urocultivo, hemocultivo, reacciones febriles y TORCH resultaron negativos. La radiografía de tórax no presentó datos de ocupación intersticial o alveolar. No se consideró la realización de broncoscopia ni BAL, por las condiciones estables del paciente. Se tomó TAC de tórax donde se detectaron zonas de opacidad en vidrio despulido y ocupación de espacio intersticial, con lo que se estableció el diagnóstico de neumonitis alveolar. Se retiró el SIR con desaparición de fiebre, malestar general y tos en 36 h. Se egresó al paciente siete días más tarde en óptimas condiciones. Actualmente, está en clase funcional I de la Asociación Cardiológica Neoyorquina, sin datos de secuelas pulmonares y con la función renal normal.

## DISCUSIÓN

El SIR es un inmunosupresor del tipo mTOR que puede ser utilizado desde el inicio de un trasplante de órgano sólido, o más tarde en combinación con un inhibidor de la calcineurina o en sustitución de ésta por su nefrotoxicidad,<sup>15</sup> debido a que no tiene efectos nefrotóxicos.<sup>4</sup> Un efecto que debemos tener en mente es la neumonitis secundaria a SIR, potencialmente mortal de no detectarse a tiempo; cuadro que clínicamente semeja a una infección pulmonar. La frecuencia de esta complicación es del 5-11% de los pacientes que ingieren SIR,<sup>9</sup> con un inicio que oscila entre el primer y el octavo mes, incluso hasta 51 meses después de iniciar el tratamiento.<sup>16</sup> La aparición del cuadro también es más rápida en aquellos casos en los que se efectuó el cambio tardío de un inhibidor de calcineurina por SIR, que en quienes la terapia inmunosupresora con SIR fue inicial, entre tres y 14 meses. La causa es desconocida, pero se atribuye a la presencia previa de falla renal.<sup>17</sup> La incidencia también es más elevada cuando el SIR se asocia con un inhibidor de calcineurina que cuando se usa sin éste.<sup>17</sup> La fiebre es el síntoma más frecuente.<sup>9</sup>

El diagnóstico de la neumonitis por SIR es por exclusión, pero existen criterios que sugieren el diagnóstico como los antes mencionados. La radiografía de tórax nos ofrece pocos datos para el diagnóstico, pero la TAC de tórax es de suma importancia para efectuar el diagnóstico demostrado por imagen de vidrio despulido o neumonitis o alveolitis difusa.<sup>18</sup>

El riesgo de adquirir neumonitis por SIR se incrementa cuando los niveles de SIR están entre 15-30 ng/mL,<sup>9,19</sup> aunque hay reportes en los cuales los niveles se encontraban bajos o dentro de rangos terapéuticos de 6-10 ng/mL.<sup>20</sup> El cuadro puede remitir al disminuir o suspender el SIR, lo que hace suponer que puede ser dependiente de la dosis.<sup>9,11</sup>

La presencia de falla renal previa al inicio del SIR también puede ser un factor importante para la aparición de la neumonitis. En un estudio de 11 casos de neumonitis, todos los pacientes tenían falla renal.<sup>18</sup> Otros factores de riesgo son: la edad, una enfermedad subyacente y terapia inmunosupresora concomitante (inhibidor de calcineurina).<sup>9</sup>

Como se mencionó previamente, la TAC es de suma importancia para el diagnóstico. La realización de BAL nos sirve para descartar otros procesos como infecciones oportunistas, bacterianas o infiltrativas. Los hallazgos del BAL pueden ser: infiltrado de linfocitos, eosinófilos o mastocitos, con una hiper celularidad de los linfocitos mayor del 20%; incremento de los linfocitos CD4; hemorragia alveolar en 8-20%. Los datos histopatológico observados son: neumonitis intersticial, fibrosis

focal, hemorragia alveolar, bronquiolitis obliterante, neumonía organizada, granuloma no necrotizante, alveolitis eosinofílica o linfocítica, y menos frecuente, hemorragia alveolar.<sup>9,14,15,18,20</sup> La progresión a fibrosis puede ser una complicación tardía,<sup>13</sup> por tanto, el diagnóstico oportuno es crucial en el pronóstico de esta enfermedad.

Nuestros dos casos reunieron los criterios para el diagnóstico de neumonitis por SIR; ambos tenían falla renal previa, en uno de ellos el inicio fue casi inmediato al trasplante y en el otro fue tardía. Los niveles séricos de SIR en un caso fueron elevados, mayor de 30 ng/mL y en otro, bajos: 4.85 a 5.61 ng/mL. Ambos cuadros remitieron al suspender SIR. El diagnóstico se efectuó con la TAC y los criterios previos mencionados.

### COMENTARIO FINAL

En un paciente que ingiere SIR e inicia con fiebre, tos, malestar general, «rash» y con factores de riesgo, deberá descartarse a la brevedad, una neumonitis por SIR, efectuarse una TAC de tórax, donde se observarán los datos de una neumonía con imagen en vidrio despulido, que son similares a otras neumonías de tipo intersticial de otras etiologías. Debemos descartar otras posibles causas de lesión pulmonar como neumonía bacteriana, neoplásicas e infiltrativa. Teniendo en cuenta lo anterior, hay que efectuar un diagnóstico oportuno para evitar secuelas pulmonares futuras.

### REFERENCIAS

1. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB, editors. *Heart failure*. In: Kirklin/Barrat-Boyes *Cardiac surgery*. 3<sup>rd</sup> ed. Vol 2. Churchill-Livingstone, USA: Elsevier; 2003.p.1724-1777.
2. MacDonald AS, 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;71:271-280.
3. Jokinen JJ, Tikkanen J, Kukkonen S, et al. *Natural course and risk factors for impaired renal function during the first year after heart transplantation*. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:633-640.
4. Groth CG, Bäckman L, Morales JM, et al. *Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine*. *Sirolimus European Renal Transplant Study Group*. *Transplantation* 1999;67:1036-1042.
5. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, et al. *Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal*. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:809-817.
6. Kahan BD, Camardo JS. *Rapamycin: clinical results and future opportunities*. *Transplantation* 2001;72:1181-1193.
7. Dupont P, Warrens AN. *The evolving role of sirolimus in renal transplantation*. *QJM* 2003;96:401-409.
8. Kreis H, Cisterne JM, Land W, et al. *Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients*. *Transplantation* 2000;69:1252-1260.
9. Champion L, Stern M, Israël-Biet D, et al. *Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients*. *Ann Intern Med* 2006;144:505-509.
10. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. *Sirolimus-associated pulmonary toxicity*. *Transplantation* 2004;77:1215-1220.
11. Mahalati K, Murphy DM, West ML. *Bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia in renal transplant recipients*. *Transplantation* 2000;69:1531-1535.
12. Lennon A, Finan K, FitzGerald MX, McCormick PA. *Interstitial pneumonitis associated with sirolimus (rapamycin) therapy after liver transplantation*. *Transplantation* 2001;72:1166-1167.
13. Morelon E, Stern M, Israël-Biet D, et al. *Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients*. *Transplantation* 2001;72:787-790.
14. Martínez M, González-Roncero FM, López M, et al. *Neumonitis intersticial asociada al uso de sirolimus en un trasplante renal: un caso clínico*. *Nefrología* 2004;24(Suppl 3):7-10.
15. Jiménez-Pérez M, Olmedo-Martín R, Marín-García D, Lozano-Rey JM, de la Cruz-Lombardo J, Rodrigo-López JM. *Toxicidad pulmonar asociada a sirolimus en el trasplante hepático*. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:616-618.
16. Chhajed PN, Dickenmann M, Bubendorf L, Mayr M, Steiger J, Tamm M. *Patterns of pulmonary complications associated with sirolimus*. *Respiration* 2006;73:367-374.
17. Lindenfeld JA, Simon SF, Zamora MR, et al. *BOOP is common in cardiac transplant recipients switched from a calcineurin inhibitor to sirolimus*. *Am J Transplant* 2005;5:1392-1396.
18. Weiner SM, Sellin L, Vonend O, et al. *Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome-a single-centre experience and review of the literature*. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3631-3637.
19. Singer SJ, Tiernan R, Sullivan EJ. *Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal-transplant recipients*. *N Engl J Med* 2000;343:1815-1816.
20. Digon BJ 3rd, Rother KI, Hirshberg B, Harlan DM. *Sirolimus induced interstitial pneumonitis in an islet transplant recipient*. *Diabetes Care* 2003;26:3191.

#### ✉ Correspondencia:

Dr. Hugo Jesús Zetina-Tun  
Clínica de Insuficiencia Cardiopulmonar, UMAE, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. Tercer Piso Lado "A"  
Calzada Vallejo y Jacarandas s/n. Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, 02990, México, D.F.  
Teléfono: 0155-57245900, ext. 23425  
Correo electrónico: hzetina@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses