

Inhibidores mTOR y edema unilateral

Sr. Editor:

Los inhibidores de la mTOR son fármacos de reciente introducción en el trasplante cardiaco. Por ello, sus efectos secundarios no han sido totalmente detallados. Los más frecuentes son leucocitopenia, dislipemia e infecciones. Su incidencia parece relacionarse con la dosis¹⁻³. Los edemas bilaterales son una complicación conocida⁴, pero su aparición de forma unilateral está poco descrita⁵. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló esta complicación tanto con everolimus como con sirolimus.

Varón de 68 años, con trasplante cardiaco en 1996 por miocardiopatía dilatada de origen enólico. Se realizó inducción con OKT-3 durante 7 días, y mantenimiento con ciclosporina (100 mg/12 h), azatioprina (100 mg/24 h) y deflazacort (6 mg/24 h). La evolución posterior fue satisfactoria, sin rechazos agudos, infecciones ni complicaciones relevantes.

En mayo de 2004 fue intervenido de un epiteloma en la región parietal, con necesidad de injerto cutáneo.



Fig. 1. Edema en la mano y el antebrazo derechos.

Después aparecieron nuevos tumores cutáneos, lo que motivó la sustitución de azatioprina por everolimus (0,75 mg/12 h) y disminución de la dosis de ciclosporina (75 mg/12 h). La dosis de esteroide no se modificó.

A los 3 meses del cambio de tratamiento, el paciente presentaba concentraciones de ciclosporina y everolimus en rango terapéutico (124 ng/ml y 8 ng/ml). En la exploración se objetivó una clara disminución de los tumores cutáneos, así como una importante edematización sin fóvea de la mano y el antebrazo derechos, que había ido apareciendo de forma lentamente progresiva desde 2 meses antes (fig. 1). Ante la ausencia de instrumentación del sistema venoso, síntomas o signos infecciosos y/o inflamatorios o antecedentes de linfedema y la relación temporal con el cambio de tratamiento, se optó por reducir la dosis de everolimus (0,5 mg/12 h) y realizar nuevo control clínico.

Al mes del reajuste, con concentraciones de everolimus de 5 ng/ml, el edema había disminuido ostensiblemente, pero el paciente refería limitaciones en la movilidad del miembro que afectaban a su calidad de vida, por lo que se decidió sustituir everolimus por sirolimus (1 mg/12 h). Pocos días después, con concentraciones de sirolimus de 10 ng/ml, el edema volvió a incrementarse. Se decidió regresar al esquema terapéutico original. A los 2 meses del cambio hubo *restitutio ad integrum*, sin reproducción posterior del cuadro. Aparecieron nuevas lesiones neoplásicas cutáneas que precisaron exéresis y seguimiento clínico.

Los inhibidores de la mTOR son fármacos con gran proyección en el trasplante cardiaco por sus efectos antiproliferativos y su baja nefrotoxicidad. Los edemas periféricos no son infrecuentes, con una incidencia en torno al 55%⁶, y suelen controlarse mediante furosemina en bajas dosis acompañada de una reducción del inmunosupresor⁴. La fisiopatología parece deberse a una alteración del drenaje linfático^{7,8}, aunque también podría intervenir cierto grado de proteinuria⁹.

Este caso presenta varios aspectos de interés. Por un lado, la localización unilateral; por otro, la relación con la dosis, y por último, el hecho de asociarse a everolimus y reproducirse con sirolimus, lo que implica un efecto fisiopatológico de clase, no de molécula.

José A. Moro^{a,b}, Luis Almenar^b, Luis Martínez-Dolz^b y Antonio Salvador^b

^aFundación Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^bUnidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

BIBLIOGRAFÍA

- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaepler HA, et al. RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003;349:847-58.

2. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2005;5:2521-30.
3. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Méndez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation.* 2005;80:244-52.
4. Pascual J, Marcén R, Ortuño J. Clinical experience with everolimus (Certican): optimizing dose and tolerability. *Transplantation.* 2005;79:S80-4.
5. Papali A, Giannetti N, Cantarovich M. Unilateral upper extremity edema associated with sirolimus in a heart transplant patient. *Transplantation.* 2007;83:240-1.
6. Mahe E, Morelon E, Lechaton S, Sang KH, Mansouri R, Ducasse MF, et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation.* 2005;79:476-82.
7. Romagnoli J, Citterio F, Nanni G, Tondolo V, Castagneto M. Severe limb lymphedema in sirolimus-treated patients. *Transplantation Proc.* 2005;37:834-6.
8. Aboujaoude W, Milgrom ML, Govani MV. Lymphedema associated with sirolimus in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2004;77:1094-6.
9. Aliabadi A, Kammerstätter DP, Seebacher G, Rödler S, Wolner E, Grimm M, et al. Development of proteinuria after switch to sirolimus based immunosuppression in long-term cardiac transplant patients. *Transplantation.* 2006;82 Suppl 3:562.