



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**“Prevalencia de complicaciones neurológicas por tacrolimus en  
pacientes trasplantados en hospital de tercer nivel”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. MARCO JULIO FLORES ALDAMA**

TUTOR DE TESIS:

**Dr. FERNANDO DANIEL FLORES SILVA**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# Índice General

1. Introducción
  - 1.1 Neurotoxicidad
  - 1.2 Sistema simpático
  - 1.3 Impacto clínico
  - 1.4 Estudios de imagen
  - 1.5 Manejo y tratamiento
2. Planteamiento del problema
3. Justificación
4. Hipótesis
5. Material y Métodos
6. Análisis Estadístico
7. Resultados
8. Discusión y conclusiones
9. Recomendaciones
10. Bibliografía

## 1. Introducción

El tacrolimus (FK-509 o Fujimycin) es un macrólido inhibidor de calcineurina limitando la señalización de los linfocitos T y transcripción de IL-2, por tal motivo es un pilar en el tratamiento de inmunosupresión de órganos sólidos a nivel mundial corroborándose en el protocolo Elite-Symphony en el 2007. <sup>1</sup>

Los efectos tóxicos de los inhibidores de calcineurina más frecuentes son alteraciones metabólicas (hipercolesterolemia, hiperglicemia, etc.), nefrotoxicidad, alteraciones hematológicas, neoplásicas e infecciosas.

Las complicaciones neurológicas han sido de las menos estudiadas a pesar de presentar una prevalencia relevante entre el 10 al 28%. Es un amplio espectro de manifestaciones desde alteraciones del ánimo hasta coma. <sup>2</sup>

En la revisión de la literatura hay limitada información y estudios realizados para valorar las complicaciones neurológicas en este grupo. Muller y cols <sup>3</sup> describieron las complicaciones neurológicas post operatorias por el uso de tacrolimus en pacientes post trasplantados hepáticos.

Se reporta que los factores de riesgo para desarrollar complicaciones neurológicas son falla hepática, hipertensión arterial sistémica, hipocolesterolemia, niveles elevados y uso concomitante de metilprednisolona. Pero cabe resaltar que muchos de los factores de riesgo y complicaciones presentar dificultades en establecerse causalidad ya que muchos de estos pacientes presentan múltiples comorbilidades y uso de otros inmunosupresores.<sup>2</sup>

Aunque se conoce la asociación de complicaciones neurológicas y tacrolimus, todavía no se cuentan con estudios comparativos entre trasplantes de diferentes órganos y a largo plazo.

Tacrolimus posee una gran variabilidad en su farmacocinética inter-individuos, por lo que los esquemas tradicionales de dosificación son obsoletos y se deben individualizar. Por tal motivo es de suma importancia el monitoreo constante de sus niveles séricos. Se conoce que alcanzar niveles séricos adecuados es fundamental en el periodo post trasplante para evitar rechazo, aunque aún se desconoce a qué velocidad y los niveles neurotóxicos.<sup>4</sup>

El metabolismo de tacrolimus es fundamentalmente hepático en el citocromo P450 3 A 5 por lo que alteraciones en este citocromo puede ocasionar una

biodisponibilidad errática, además se ha visto que los niveles de hematocrito, peso y uso de esteroides pueden interraccionar.<sup>5</sup>

Se ha observado que durante el primer año los niveles séricos cambian a pesar de mantener las mismas dosis, hasta un 60 % de los pacientes se encontraran en dosis no terapéuticas. La mayoría de los médicos establecerán la dosis en base a su experiencia clínica y no utilizarán diferentes herramientas diseñadas con este propósito como el uso de programas especializados o medición del CYP3A4.<sup>6</sup>

## Neurotoxicidad

Como se mencionó previamente las complicaciones neurológicas que se pueden encontrar llegan alcanzar hasta un 28% de los pacientes trasplantados, pero difieren sus características dependiendo del órgano trasplantado y los niveles séricos.

Adicionalmente hay una falta de evidencia del manejo en el uso de los inhibidores de calcineurina en los diferentes órganos trasplantados y por tal motivo una falla en la prevención de las complicaciones. Además de falta de seguimiento en las complicaciones a largo plazo. En el caso de trasplante renal se llega a presentar hasta en un 60 % de los pacientes temblor a lo largo de su seguimiento.<sup>7</sup>

El mecanismo por el cual se sugiere su efecto neurotóxico se basa en toxicidad selecta a las células gliales e inducción de apoptosis de los oligodendrocitos. La manifestación clínica dependerá del tiempo y severidad de la exposición.<sup>8</sup>

Las complicaciones se pueden dividir de acuerdo a su severidad: leve, moderada y severa. Del espectro de manifestaciones que podemos llegar a encontrar la más frecuente es el temblor seguido de cefalea, pero podemos encontrar manifestaciones tanto del sistema nervioso central como periférico (Tabla 1).

Leve	Moderado	Severo
Temblor	Alteraciones visuales	Alteración estado de conciencia, coma
Cefalea	Ceguera cortical	Confusión
Alteraciones del animo	PRES	Psicosis
Neuralgia	Apraxia del habla	Crisis convulsivas
Neuropatía periférica		Leuco encefalopatía

**Tabla 1.** Manifestaciones neurológicas más frecuentes divididas por severidad.

Los síntomas menos severos como el temblor o parestesias pueden durar meses a años y revertir de forma espontánea. Algunas de las complicaciones más severa

como las visuales especialmente ceguera se llega a asociar a un aumento brusco de los niveles del tacrolimus. En la literatura se han descrito múltiples reportes de casos de paraplejía, polineuropatía simétrica, disartria y encefalopatía.

A diferencia del trasplante renal se ha observado mayor número de complicaciones en el trasplante hepático, esto por diferentes mecanismos como la alteración en el metabolismo y los metabolitos circulantes. Las manifestaciones más frecuentes en estos pacientes llegaron a ser alteraciones del estado de conciencia y crisis convulsivas, por lo general manifestaciones más severas.<sup>9</sup>

### **Sistema simpático**

Una de las complicaciones más frecuentes con el uso del tacrolimus es la hipertensión arterial sistémica, pero en realidad es consecuencia de una disfunción simpática. Posiblemente se deba a una modulación de receptores NMDA y GABA, modulando los receptores pre y pos sinápticos glutaminérgicos.<sup>10</sup>

### **Impacto clínico**

En los pacientes se ha observado disminución en la calidad de vida y aumento en la morbilidad y mortalidad especialmente en los pacientes trasplantados hepáticos. En primera instancia las complicaciones severas aumentan un riesgo de muerte, pero desde las complicaciones moderadas se observa un aumento en rechazo de trasplante. También al ser una complicación frecuente hipertensión arterial sistémica hay un aumento en el riesgo cardiovascular y cerebro vascular. Por último, algunas de las complicaciones no serán reversibles.<sup>11</sup>

### **Estudios de imagen**

El estándar de diagnóstico es la resonancia magnética. Su indicación se centra en complicaciones moderadas a severas como en el caso de crisis convulsivas, alteración del estado de conciencia, ceguera cortical y alteraciones del habla. No se encuentra con estudios prospectivos de las alteraciones por imagen, pero se ha observado una predilección por afección de la sustancia blanca en región occipital. En pacientes post trasplantados hepáticos también se han identificado mielosis pontina y extra pontina.<sup>12</sup>

### **Manejo y tratamiento**

El espectro de manifestaciones al ser muy amplio se debe tratar de primera instancia de forma sintomática. Al mismo tiempo se deben realizar estudios de niveles séricos, electrolitos, vigilar presión arterial y valorar estudios de imagen o neurofisiológicos.

Si los niveles séricos se encuentran elevados y manifestaciones leves a severas se puede disminuir de forma gradual la dosis y valorar respuesta, mientras que en síntoma severos lo más apropiado es la suspensión y ajuste de la inmunosupresión.

En el tratamiento sintomático principalmente con el uso de anticonvulsivos se debe evitar el uso de fenitoína, fenobarbital y carbamazepina ya que al tener metabolismo hepático sus niveles séricos se vuelven erráticos. Aunque de forma empírica se recomienda el uso de ácido valproico y de levetiracetam. Por último, se recomienda controlar niveles de presión arterial y alteraciones electrolíticas principalmente el magnesio que es un factor para el desarrollo de crisis convulsivas.<sup>13</sup>

## **2. Planteamiento del problema**

Aunque se conoce las complicaciones neurológicas y se han diseñado protocolos con el uso de tacrolimus en pacientes trasplantados aun encontramos una prevalencia importante de ella.

De hecho, en nuestra institución al ser un hospital de referencia con una de las más importantes tasas de trasplantes en México continuamos observando estas complicaciones.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las complicaciones neurológicas en los pacientes trasplantados?

Objetivos

Objetivo primario: Conocer las complicaciones neurológicas tanto clínicas como radiológicas en pacientes con trasplante renal o hepático y encontrar los factores de riesgo para desarrollarlas.

Objetivos secundarios:

1. Conocer la prevalencia de complicaciones neurológicas.
2. Valorar diferencias de complicaciones entre trasplantes renales y hepáticos.
3. Valorar si los efectos adversos correlacionan con los niveles séricos o es un fenómeno idiosincrático.
4. Encontrar factores de riesgo para realizar una selección ideal del paciente para prevención de complicaciones.

### **3. HIPÓTESIS**

Ho: No existe diferencia significativa entre las complicaciones neurológicas en pacientes trasplantados de hígado y riñón con uso del tacrolimus.

Ha: Los pacientes trasplantados hepáticos con uso de tacrolimus presentan mayor número de complicación que los pacientes trasplantados renales.

### **4. Justificación**

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se caracteriza por ser un hospital de tercer nivel pionero en trasplantes en México. Por la gran cantidad de trasplantes realizados es necesario realizar una selección adecuada de candidatos para evitar rechazo de trasplante o complicaciones asociadas. Durante los últimos años se ha expandido el programa de trasplante y con ello las complicaciones neurológicas. Estas complicaciones oscilan desde manifestaciones leves como cefalea o temblor hasta severas que impactan en la morbi-mortalidad de los pacientes. Aunado a eso aumenta el costo de estancia intrahospitalaria y el riesgo de rechazo de trasplante.

### **5. METODOLOGÍA**

#### **A) Diseño**

Se trata de un estudio retrospectivo del tipo de casos y controles.

#### **B) Población y Muestra**

Se estudiaron 500 pacientes trasplantados de hígado o riñón durante el periodo del 2013 al 2018. También se analizaron aproximadamente 36,000 muestras de niveles de tacrolimus durante este periodo. Cumplieron 350 pacientes con los criterios de inclusión y exclusión.

#### **C) Criterios de Selección del Estudio**

##### **- Criterios de inclusión**

Se incluyeron todos los pacientes trasplantados durante el periodo del 2013 al 2018 que contaran con expediente clínico completo, con inmunosupresión con inhibidores

de calcineurina (tacrolimus), niveles séricos de tacrolimus y en seguimiento por consulta externa.

- Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los pacientes con expediente médico incompleto, sin niveles de tacrolimus de seguimiento o que no continuaran vigilancia por consulta externa.

- Criterios de eliminación

Pacientes trasplantados que se perdió seguimiento o suspendieron tratamiento inmunosupresor.

## **Mediciones**

### **Variables demográficas**

Se incluirán número de expediente clínico, edad, sexo, tipo de trasplante, uso de inmunomodulador, tiempo del trasplante, complicaciones neurológicas y otras complicaciones asociadas.

### **Estudios de laboratorio y gabinete**

Se registrarán las variables numéricas de más de 36 mil muestras de tacrolimus tanto niveles máximos como promedios. Se forma cualitativa se describirán los hallazgos por resonancia magnética de cráneo.

### **Consideraciones Éticas**

Consideramos que este proyecto representa una "Investigación sin Riesgo" tratándose de un estudio retrospectivo y considerando los criterios de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud debido a que no se requiere para este proyecto realizar una intervención al paciente, sólo se analizarán las imágenes de la evaluación por resonancia magnética que para el estudio del padecimiento del paciente fueron solicitadas previamente por su médico tratante; estas imágenes se encuentre en el archivo de la Unidad de Resonancia Magnética. Este tipo de estudio permite la obtención de "dispensa para la obtención del consentimiento informado".

El aspecto clínico del estudio se apega a las pautas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1983. El estudio garantiza los aspectos bioéticos inherentes a los estudios de investigación clínica como son confidencialidad de la información obtenida y principio de beneficencia, sin tener conflicto de intereses y permitiendo el acceso a documentos fuente en caso de ser solicitado por autoridades normativas.

## **Recursos**

Recursos Humanos, financieros y materiales.

Al ser un estudio retrospectivo donde la información se puede obtener del expediente clínico solamente no se requerirán recursos financieros adicionales.

La creación de la base de datos, evaluación estadística y escritura del manuscrito se llevará a cabo tanto por el Dr. Marco Julio Flores Aldama y el Dr. Fernando Daniel Flores Silva.

Para la realización del análisis estadístico se utilizará el programa SPSS v21.0.0

## **6. Análisis Estadístico**

Los valores de serán evaluados para distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y con la prueba de Levene statistics para verificar la presencia de homogeneidad de varianzas. La demostración de una distribución normal en las variables permitirá la aplicación de pruebas paramétricas, en el caso contrario se aplicarán por lo tanto pruebas no para métricas en la evaluación.

Se realizará análisis para determinar las frecuencias de las variables de estudio, así como medidas de tendencia central y dispersión para determinar el comportamiento normal o sesgado de la población.

Se realizará análisis bivariado mediante la prueba de Chi 2 o exacta de Fisher para variables categóricas y prueba de t de student o Mann–Whitney para variables numéricas.

Las medias aritméticas serán comparadas con pruebas t de Student para muestras independientes. Para calcular el tamaño del efecto de cada variable, los valores de t y los grados de libertad (df) serán utilizados para calcular el valor de la "d" de Cohen's d y el tamaño del efecto "r"; utilizaremos la definición de un tamaño de efecto pequeño con valores de (d = 0.2), medio (d = 0.5), y grande (d = 0.8).

El grado de asociación entre las variables será valorado por los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman según corresponda. Los valores del coeficiente de correlación "r" cercanos o por arriba a 0.75 indicarán 1 correlación buena o excelente. Para esta prueba, se considerarán datos significativos cuando  $p < 0.05$  (una cola).

## Evaluación de Pruebas Diagnósticas con Curvas ROC

Se utilizarán curvas para características del operador receptor, con el propósito de evaluar el desempeño diagnóstico de los parámetros.[14] El área bajo cada una de las curvas ROC (AUROC, por sus siglas en inglés), serán interpretadas como el valor promedio de la sensibilidad para todos los valores posibles de especificidad, esta medida será considerada como el representante del desempeño global para cada variable;[15, 16] se obtendrán también los valores para error estándar, valor de p y los intervalos de confianza del 95% CI. La respuesta al tratamiento será considerada el estándar de oro para el análisis de las curvas ROC. Se realizará el cálculo de los "puntos de corte" para cada variable y representarán los puntos previos y subsecuentes que rodean el umbral óptimo para maximizar la sensibilidad y la especificidad.

La precisión de cada marcador se ha determinado utilizando sistema tradicional para clasificar la puntuación: 0.90–1 = excelente (A), 0.80–0.90 = buena (B), 0.70–0.80 = regular (C), 0.60–0.70 = pobre (D), y 0.50–0.60 = fallida (F) [17]. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, y razones de verosimilitud positivas y negativas, así como la precisión, serán también calculadas en este análisis. La significancia estadística para este análisis de curvas ROC se considera con  $p < 0.05$  basado en la utilización de la prueba exacta de Fisher.

Todos los análisis se llevarán a cabo utilizando el software SPSS IBM Estadísticas (versión 21.0.0 IBM Corporation, Armonk, NY).

## 7. Resultados

Se seleccionaron 350 pacientes post trasplantados de riñón o hígado durante el periodo del 2013 al 2018. Se analizaron aproximadamente 36,000 muestras de tacrolimus.

De los 350 pacientes 48.3% fueron femeninos y 51.7% masculinos con una relación 1:1.1. La edad promedio fue de 41.5 años (30 – 54 años) donde a mayor edad mayor número de complicaciones neurológicas. 287 pacientes (82%) utilizaban otro tipo de inmunosupresor donde el 76% utilizaba prednisona, 63% micofenolato y 6.3% azatioprina.

Las complicaciones neurológicas se observaron en 120 pacientes aproximadamente el 34%. Estas se distribuyeron de la siguiente manera: Cefalea 10.9%, movimientos anormales (temblor, mioclonias) 6%, trastornos del ánimo 5.1%, neuropatía periférica 4.3%, alteraciones del lenguaje 1.7%, enfermedad vascular cerebral 1.4% y otras 2% (PRES) [Fig. 2].

El tiempo de uso del tacrolimus fue un factor importante ya que el 6.6% se presenta a menos de un año aunque son complicaciones más severas y el 27.7% > a un año donde sobresale la neuropatía periférica.

Solamente el 15.1% de los pacientes requirió estudio de imagen complementario por resonancia magnética de cráneo donde la leucopatía era la más frecuente con un 4%, infarto cerebral 0.9%, PRES 0.6%, mielopatía 0.6%, hemorragia subaracnoidea 0.3% y hematoma subdural 0.3% (fig. 3 y 4).

Entre otras complicaciones destaca hasta en un 23.4% rechazo de trasplante, un aumento en riesgo de neoplasias en un 5.1% principalmente cáncer de piel y cervico uterino. Un aumento en prevalencia de infecciones oportunistas con un 3.7% y muerte por alguna causa secundaria solo en el 0.6% de los pacientes.

Los niveles promedio que se manejaron en los pacientes fue de 9 mg/ml con un punto de cohorte de 10.6 mg/ml y máximos en 17.6 mg/ml. No se presentó correlación estadísticamente significativa entre dosis y neurotoxicidad. También cabe destacar que no correlaciono las media ni el máximo en los niveles séricos entre los que presentaron complicaciones neurológicas y no.

Se encontraron diferencias en edades entre la ocurrencia o no de las complicaciones neurológicas, 37 contra 47 años siendo estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), no hay diferencia sin embargo en las concentraciones promedio o máximas del tacrolimus para la ocurrencia de complicaciones e indicación de uso.

Figura 1. Distribución de edad de acuerdo a causa de uso de tacrolimus y presencia de complicaciones neurológicas.

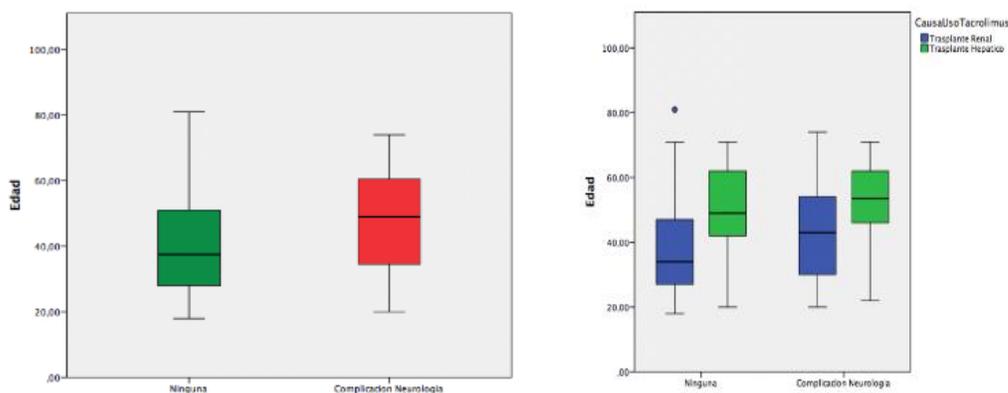


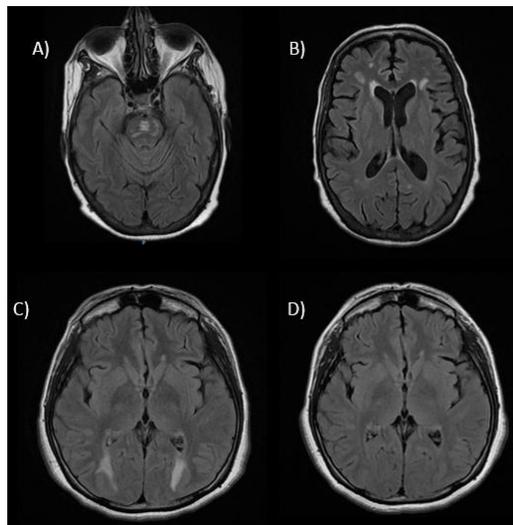
Figura 2. Complicaciones neurológicas más frecuentes en pacientes trasplantados hepáticos y renales.

<b>ComplicacionNeurologica</b>			<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje válido</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>CausaUsoTacrolimus</b>						
Trasplante Renal	Válidos	Cefalea	21	28,4	28,4	28,4
		Deterioro Alerta	1	1,4	1,4	29,7
		Movimientos Anormales	13	17,6	17,6	47,3
		Crisis Convulsivas	5	6,8	6,8	54,1
		Alteracion de Lenguaje	1	1,4	1,4	55,4
		Neuropatia Periferica	14	18,9	18,9	74,3
		EVC	3	4,1	4,1	78,4
		Mialgias	1	1,4	1,4	79,7
		Vertigo	1	1,4	1,4	81,1
		Trastornos del animo	14	18,9	18,9	100,0
		Total	74	100,0	100,0	
Trasplante Hepatico	Válidos	Cefalea	17	37,0	37,0	37,0
		Deterioro Alerta	1	2,2	2,2	39,1
		Movimientos Anormales	7	15,2	15,2	54,3
		Crisis Convulsivas	7	15,2	15,2	69,6
		Alteracion de Lenguaje	5	10,9	10,9	80,4
		Neuropatia Periferica	1	2,2	2,2	82,6
		EVC	1	2,2	2,2	84,8
		Neuropatia Craneal	2	4,3	4,3	89,1
		Vertigo	1	2,2	2,2	91,3
		Trastornos del animo	4	8,7	8,7	100,0
		Total	46	100,0	100,0	

Figura 3. Alteraciones por resonancia magnética

			AlteracionIRM			
CausaUsoTacrolimus			Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Trasplante Renal	Válidos	Sin alteracion o sin Resonancia	66	89,2	89,2	89,2
		Leucopatía	5	6,8	6,8	95,9
		PRES	1	1,4	1,4	97,3
		EVC isquemico	1	1,4	1,4	98,6
		Hemorragia parenquimatosa	1	1,4	1,4	100,0
		Total	74	100,0	100,0	
		Trasplante Hepatico	Válidos	Sin alteracion o sin Resonancia	30	65,2
Leucopatía	9			19,6	19,6	84,8
PRES	1			2,2	2,2	87,0
EVC isquemico	1			2,2	2,2	89,1
Hematomas subdurales	1			2,2	2,2	91,3
HSA	1			2,2	2,2	93,5
Mielopatía	2			4,3	4,3	97,8
Hemorragia parenquimatosa	1			2,2	2,2	100,0
Total	46			100,0	100,0	

Figura 4. Hallazgos radiológicos más frecuentes. A) Secuencia T2 FLAIR: Lesión hiperintensa en región pontina correspondiente a mielosis pontina. B) Secuencia T2 FLAIR: Múltiples imágenes hiperintensas intraxiales localizadas de forma difusa en sustancia blanca en relación a leucopatía. C) Secuencia T2 FLAIR: Imágenes intraxiales hiperintensas de forma simétrica en región occipital. D) Imagen de control 3 meses posterior con reversibilidad de las lesiones compatible con PRES.



## 8. Discusión y conclusiones

El tacrolimus es fundamental en el tratamiento de inmunosupresión en el trasplante de órganos sólidos por lo que sus efectos neurotóxicos tienen un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Principalmente en los pacientes con trasplante hepático se deben de tener mayor vigilancia ya que son los que mayor número de complicaciones y con mayor severidad.

En México como en el resto del mundo la tasa de trasplantes va en aumento por lo que estas complicaciones cada vez serán más frecuentes y se deben desarrollar protocolos tanto de vigilancia, prevención y tratamiento.

En este estudio se puede observar las características epidemiológicas de los pacientes trasplantados y las complicaciones asociadas al uso de tacrolimus. En primera instancia se puede observar que el número de trasplantes es por mucho más frecuente el renal y por consecuencia se observaron mayor número de complicaciones a largo plazo, pero en proporción era mayor en los pacientes hepáticos.

Por otro lado, las complicaciones neurológicas en los trasplantes renales destacaban de baja severidad como cefalea, temblor y neuropatía mientras que en los trasplantados hepáticos eran de mayor severidad como crisis convulsivas.

Los efectos neurotóxicos no correlacionaron con los niveles séricos, pero si se observaron factores de riesgo como la edad, tipo y tiempo del trasplante. Estos factores son importantes porque repercuten en el apego y aumenta el riesgo de rechazo del injerto, de hecho, la proporción de rechazo fue importante hasta en un 23% de los pacientes evaluados, además de aumentar la morbilidad y mortalidad de los pacientes en su seguimiento.

Es necesario entender los factores de riesgo para desarrollar complicaciones neurológicas por el uso de tacrolimus para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento. Solamente con medidas preventivas disminuirémos la morbilidad y mortalidad de los pacientes trasplantados.

## 9. Recomendaciones

- En pacientes trasplantados hepáticos, mayores de 50 años de edad y con otra comorbilidad se deben realizar medidas de prevención y vigilancia ante posible efecto neurotóxico del tacrolimus.
- Si los niveles séricos se encuentran elevados y presenta manifestaciones leves a moderadas se recomienda disminución gradual de la dosis del tacrolimus y valorar respuesta.
- En síntomas severos se recomienda realizar estudio de imagen principalmente resonancia magnética de cráneo y suspensión del tacrolimus.
- Si se suspendió el tacrolimus se debe valorar cambio algún otro inhibidor de calcineurina o inmunosupresor.
- Paciente con uso de tacrolimus y crisis convulsivas se recomienda uso de valproato o levetiracetam, el uso de fenitoína disminuye los niveles séricos del tacrolimus.
- En paciente post trasplantado se debe vigilar cuidadosamente signos vitales (presión arterial) y alteraciones electrolíticas para disminuir la probabilidad de desarrollo de complicaciones.
- Se recomienda vigilancia anual de neuropatía principalmente en pacientes con trasplante renal.
- Vigilancia de neoplasias ginecológicas y dermatológicas de forma rutinaria.

## Referencias Bibliográficas

- 1- H. Ekberg, H. Tedesco-Silva, A. Demirbas, S. Vítko, B. Nashan, A. Gürkan, R.Margreiter, C. Hugo, J.M. Grinyó, U. Frei, Y. Vanrenterghem, P. Daloz, P.F.Halloran, ELITE-Symphony Study, Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation, *N. Engl. J. Med.* 357 (2007) 2562–2575.
- 2- W. Bechstein. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* (2000) 13:313-326.
- 3- Mueller AR, Platz KP, Bechstein WO, Schattenfroh N, Stoltenberg-Didinger G, Blumhardt G, Christe W, Neuhaus P (1994) Neurotoxicity after orthotopic live transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506. *Transplantation* 58: 155-170.
- 4- R.P. Kershner, W.E. Fitzsimmons, Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation, *Transplantation* 62 (1996) 920–926.
- 5- E. Brooks, S.E. Tett, N.M. Isbel, C.E. Staatz, Population pharmacokinetic modelling and bayesian estimation of tacrolimus exposure: is this clinically useful for dosage prediction yet? *Clin. Pharmacokinet.* 55 (2016) 1295–1335.
- 6- J.B. Woillar. Pharmacokinetic models to assist the prescriber in choosing the best tacrolimus dose. *Pharmacological Research* xxx (2018) xxx–xxx.
- 7- R. Erro, R. Bacchin, F. Magrinelli. Tremor induced by Calcineurin inhibitor immunosuppression: a single centre observational study in kidney transplanted patients. *Journal of Neurology.* 2018.
- 8- McDonald JW, Goldberg MP, Gwag BJ, Chi S-I, Choi DW (1996) Cyclosporine induces neuronal apoptosis and selective oligodendrocyte death in cortical cultures. *Ann Neurol*40: 750-758
- 9- Guarino M, Stracciari A, Pazzaglia P, Sterzi R, Santilli I, Donato F, d'Allessandro R (1996) Neurological complications of liver transplantation. *J Neurol*243:137-142.
- 10-Sander M, Lyson T, Thomas GD, Victor RG (1996) Sympathetic neural mechanisms of cyclosporine-induced hypertension. *Am J Hypertens* 9: 121s-138s.
- 11-Wijdicks EFM, Wiesner RH, Dahlke LJ, Krom RAF (1994) FK5060 induced neurotoxicity in liver transplantation. *Ann Neurol*35: 498-50.
- 12-Fryer JP, Fortier M, Metrakos P, Verran DJ, Asfar SK, Pelz DM, Wall WJ, Grant DR, Ghent CN (1996) Central pontine myelinolysis and cyclosporine neurotoxicity following liver transplantation. *Transplantation* 61: 65-61

13-Bronster DJ, Emre S, Mor E, Sheiner P, Miller CM, Schwartz ME (1994)  
Neurologic complications of orthotopic liver transplantation. Mount Sinai J  
Med 61: 63-69.