

Efecto tóxico del tacrolimus como inductor de encefalopatía posterior reversible en pacientes receptores de trasplante renal

Toxic effect of tacrolimus as inducer of posterior reversible encephalopathy in renal transplant recipients

Neiliuvys Marin Rodriguez¹ <http://orcid.org/0000-0001-9934-4839>

Caleb Vegas Peraza^{2*} <http://orcid.org/0000-0002-9847-468X>

Lilibet Vegas Peraza² <http://orcid.org/0000-0001-5139-1361>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”. Villa Clara, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Ciencias Médicas de Sagua la Grande. Villa Clara, Cuba

* Autor para la correspondencia: cavegas2605@nauta.cu

Recibido: 06/01/2020

Aceptado: 07/01/2020

Señor director:

La vida consiste en metabolizar, y es inevitable que el metabolismo produzca diversos elementos de desecho que además de ser innecesarios para un adecuado funcionamiento del organismo, resultan tóxicos si se permite que se acumulen.⁽¹⁾ El organismo humano se deshace de algunos de esos desechos a través de las vías respiratorias, el tubo digestivo y las glándulas sudoríparas, pero el aparato urinario es el principal medio de excreción de estos desperdicios. La tarea de estos órganos va más allá de esta excreción, la participación de los riñones también es indispensable en la regulación del volumen sanguíneo, la presión arterial y la composición de la sangre.

A pesar de estas funciones, es inevitable el deterioro que experimentan los órganos con el paso del tiempo y los riñones no están exentos de estos cambios tanto en lo anatómico, fisiológico e histológico. Esto ha hecho que el hombre trate de buscar soluciones a este desgaste, ya sea a través de los procedimientos terapéuticos con diversos medicamentos o a través de su reparación, como dijera el autor británico *Donald Longmore*⁽²⁾ “la cirugía de las piezas de repuesto”.

A pesar de los muchos avances en el campo de la trasplantología, el cuerpo del receptor al reconocer al órgano injertado como un cuerpo extraño, genera anticuerpos contra él, y se produce el rechazo inmunológico, este proceso ha sido el mayor obstáculo por vencer de este proceder, por ello surgieron una serie de medicamentos que han permitido impedir el constante rechazo y han mejorado la vida de estos pacientes.

Los inhibidores de calcineurina han sido descritos como potentes inmunosupresores y se consideran eficaces en la prevención de rechazo agudo en el trasplante renal. Sin embargo, a pesar de sus grandes beneficios, presenta inconvenientes relacionados principalmente con su estrecha ventana terapéutica y su amplio perfil de efectos tóxicos que producen su administración. Hablando específicamente del tacrolimus (también FK-506 o Fujimycin), que es un antibiótico macrólido con acción inhibidora de la transcripción de los genes que codifican las interleucinas 2, 3, 4, e interferón gamma, se han descrito aumentos en la incidencia de diabetes y nefrotoxicidad como efecto de rebote, pero especialmente la neurotoxicidad, incluso con mayor incidencia respecto a otros inmunosupresores.⁽³⁾

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) es la consecuencia más severa y dramática de la neurotoxicidad ocasionada por tacrolimus. Fue descrita inicialmente por Hinchey,⁽⁴⁾ en el año 1996, y sus manifestaciones incluyen la cefalea, las alteraciones del estado mental, las alteraciones visuales y las convulsiones. Si bien es una condición infrecuente, asociada en la mayoría de los casos a niveles sanguíneos elevados del tacrolimus, también ha sido descrita en pacientes con niveles considerados terapéuticos. Esta frecuencia de neurotoxicidad se ha descrito en un 7-32 % de los pacientes con trasplante renal.⁽⁵⁾

Las convulsiones son típicamente generalizadas tónico-clónicas pero pueden ser focales o complejas parciales y se presentan de manera aislada hasta en un 30 % de los pacientes.⁽³⁾

Las alteraciones del estado mental comprenden desde la somnolencia leve o la confusión hasta el coma profundo. La agitación es común y, aunque menos frecuente, los pacientes pueden desarrollar psicosis o manía. Se pueden añadir al cuadro cefalea, náuseas, vómitos e incluso alteraciones visuales como ceguera cortical, seguida de otras manifestaciones

como hemianopsias, negligencia de campos visuales y visión borrosa. Este síndrome se presenta, por lo general, en los primeros 30 días, con una mediana de inicio a los 14 días específicamente en pacientes con trasplante renal y puede desarrollarse dentro de los 52 meses siguientes al inicio del tratamiento. La causa de esta neurotoxicidad permanece controversial, no obstante, la hipertensión con falla en la autorregulación, el vasoespasmio y la hipoperfusión cerebral han sido propuestas como causa de desarrollo del edema vasogénico presente en esta condición.⁽⁵⁾

El diagnóstico de esta entidad se basa en la clínica y en las pruebas de neuroimagen. La tomografía computarizada suele ser la primera prueba por su disponibilidad y porque permite detectar hipodensidades en las zonas cerebrales posteriores. La resonancia magnética (RM), que posee una mayor resolución, ayuda en el diagnóstico diferencial con entidades como accidentes isquémicos cerebrales, trombosis venosas, síndrome de obstrucción de la arteria basilar o cuadros de encefalitis y enfermedades desmielinizantes. Con este medio (RM) se observa la presencia de edema vasogénico en la sustancia blanca subcortical de regiones parietooccipitales bilaterales o unilaterales, que pueden extenderse a la corteza o hacia la sustancia blanca profunda.⁽⁶⁾

En cuanto a los niveles del tacrolimus asociados al desarrollo de síntomas neurológicos, en general, se ha considerado que existe una relación dosis dependiente. De manera terapéutica los niveles de tacrolimus oscilan en un intervalo de 5-15 ng/mL, generalmente los pacientes con enfermedades renales comienzan a presentar cuadros neurotóxicos con niveles por encima de los 35 ng/ml, por el contrario, se han descrito casos donde las alteraciones neurológicas comenzaron en intervalos de 10-16 ng/mL.⁽⁷⁾

El tratamiento de esta afección requiere tanto el control de los síntomas como del mecanismo causal sospechado, este hecho, unido a que la retirada del fármaco ha supuesto en más del 43 % los casos la reversión del cuadro clínico, pone de manifiesto su posible implicación como causa probable de la leucoencefalopatía posterior reversible. Algunos autores han descrito el cambio de medicamentos inhibidores de la calcineurina (tacrolimus) a otro de igual género con resultados satisfactorios, pero se preconiza el uso de esteroides como fármacos inmunosupresores y controlar estrictamente el descenso de los valores de tacrolimus.^(8,9)

La terapia inmunosupresora no solo requiere un cumplimiento riguroso por parte del paciente, es necesario, además, una estrecha monitorización farmacocinética y terapéutica para evitar en lo posible sus efectos adversos y complicaciones. La sospecha ante alguna alteración neurológica y valores fuera del rango normal de concentración del

medicamento, en pacientes con trasplantes renales con tratamiento inmunosupresor principalmente con inhibidores de la calcineurina (tacrolimus), puede contribuir al diagnóstico precoz y a un tratamiento oportuno para evitar casos de irreversibilidad.

Referencias bibliográficas

1. Saladin KS. Aparato urinario. En: Saladin anatomía y fisiología: la unidad entre forma y función. 6ta ed. México: McGraw-Hill; 2013. p. 895-930
2. González Jiménez JN, Bueno Lesa J, Gil Ramos G, Bazán Milián M. Trasplantología. En: Mugica Ruiz JM. Cirugía cardiovascular y trasplantología. Apuntes históricos. 1ra ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 31-61
3. Cadavid Aljure D, Caicedo Paredes A, Meza JC, Granados Sánchez AM, Posada Chávez JG. Tacrolimus asociado a encefalopatía posterior reversible atípica y hemorragia cerebral en receptor de trasplante renal. *Nefrología*. 2012 [acceso: 30/12/2019];32(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Jul.11653>
4. Pirola JP, Baenas DF, Haye Salinas MI, Benzaquión NR, Colazo M. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible: serie de casos y revisión de la literatura. *Reumatología Clínica*. 2018 [acceso: 30/12/2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.04.006>
5. Rodríguez González M, Calvo Betancourt LS, Echeverría Correa LE. Síndrome de encefalopatía posterior reversible secundaria a tacrolimus. *Revista Colombiana de Cardiología* 2016 [acceso: 30/12/2019];23(1):65-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.05.002>
6. Moreiras Plaza M, Fernández Fleming F, Azkárate Ramírez N, Nájera de la Garza I W, Martín Baez I, *et al.* Diálisis peritoneal: ¿un factor de riesgo o de protección para la encefalopatía posterior reversible (PRES)? Revisión de la literatura. *Nefrología*. 2018 [acceso: 30/12/2019]; 38(2): 136-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.026>
7. Fugate J, Rabinstein A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*. 2015 [acceso: 30/12/2019];14:914-25. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00111-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00111-8)

8. González Y, Balibrea N, Díaz M, Planells MC, Pérez Contreras FJ. Síndrome de encefalopatía posterior reversible en paciente trasplantada renal con hipertensión arterial refractaria secundaria a estenosis de arteria ilíaca. *Nefrología*. 2019 [acceso: 30/12/2019];39(6):563-682. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S021169951930058X>
9. T Song, Z Rao, Q Tan, Y Qiu, J Liu, Z Huang, *et al.* Calcineurin inhibitors associated posterior reversible encephalopathy syndrome in solid organ transplantation. *Medicine*. 2016; 95:3173.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Neiliuvys Marin Rodriguez: Concepción y revisión final del artículo.

Caleb Vegas Peraza: Redacción del artículo.

Lilibet Vegas Peraza: Investigación del tema tratado y revisión final del artículo.