



## Neurological disorders and immunosuppression in kidney transplant patients. Preliminary study

### Alteraciones neurológicas e inmunosupresión en pacientes con trasplante renal. Estudio preliminar

Chasity Romero-Vázquez,<sup>1</sup> Alain R. Rodríguez-Orozco,<sup>2</sup> Raúl Leal-Cantú,<sup>3</sup> Christian Cortés-Rojo<sup>4</sup>

#### Abstract

**Background:** Neurological disorders in kidney transplant patients may be related to several factors, including high toxicity to the use of immunosuppressive drugs.

**Objective:** To find out whether there was association between neurological complications and immunosuppression in a sample of patients who received renal transplantation.

**Methods:** Cross-sectional study in which 121 renal transplant patients participated, of which 22 (18%) had neurological disorders,  $\chi^2$  was used to analyze the relation between neurological disorders and comorbidity such as diabetes mellitus and hypertension and time of immunosuppressant use. A significance level of  $p < 0.05$  was accepted for all determinations

**Results:** Of the subjects studied, 13 were male (59%) and nine female (41%). The mean age of the patients included in the study was  $33 \pm 12$  years. 59% of neurological disorders occurred between six months and five years after patients had received the transplant. Neurological alterations found were: tremor (7.4%), dizziness (4.1%), peripheral neuropathy (3.3%), headache (2.4%), and decreased strength (0.8%).

**Conclusion:** No statistically significant association was found between neurological disorders and immunosuppressant use, or between them and the duration of immunosuppression.

**Keywords:** Neurological Alterations; Kidney Transplant; Immunosuppression; Immunosuppression Time; Cyclosporin; Tacrolimus

#### Este artículo debe citarse como:

Romero-Vázquez C, Rodríguez-Orozco AR, Leal-Cantú R, Cortés-Rojo C. Alteraciones neurológicas e inmunosupresión en pacientes con trasplante renal. Estudio preliminar. Rev Alerg Mex. 2016;63(3):278-282

<sup>1</sup>Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez. Morelia, Michoacán, México.

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Científica en Temas de Familia, Alergia e Inmunología. Morelia, Michoacán, México.

<sup>3</sup>Hospital General Dr. Miguel Silva. Morelia, Michoacán, México.

<sup>4</sup>Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Morelia, Michoacán, México.

**Correspondencia:** Alain R. Rodríguez Orozco. rodriguez.orozco.ar.2011@gmail.com

**Recibido:** 2016-01-13

**Aceptado:** 2016-07-01



## Resumen

**Antecedentes:** Las alteraciones neurológicas en pacientes trasplantados de riñón pueden relacionarse con diversos factores, entre ellos la toxicidad secundaria al uso de medicamentos inmunosupresores.

**Objetivo:** Conocer si existió asociación entre complicaciones neurológicas e inmunosupresión en una muestra de pacientes que recibieron trasplante renal.

**Métodos:** Estudio transversal en el que participaron 121 pacientes con trasplante renal, de los cuales 22 (18 %) presentaron alteraciones neurológicas. Se usó  $\chi^2$  para analizar la relación entre alteraciones neurológicas y comorbilidad como diabetes mellitus e hipertensión arterial y tiempo del uso de inmunosupresor. Se aceptó un nivel de significación  $p < 0.05$  para todas las determinaciones.

**Resultados:** De los sujetos estudiados, 13 eran hombres (59%) y nueve mujeres (41%). La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue  $33 \pm 12$  años. El 59 % de las alteraciones neurológicas ocurrieron entre seis meses y cinco años de que los pacientes habían recibido el trasplante. Las alteraciones neurológicas encontradas fueron: temblor (7.4%), vértigo (4.1%), neuropatía periférica (3.3%), cefalea (2.4%) y disminución de la fuerza (0.8 %).

**Conclusión:** No se encontró relación estadísticamente significativa entre las alteraciones neurológicas y el inmunosupresor usado ni entre éstas y el tiempo que duró la inmunosupresión.

**Palabras clave:** Alteraciones neurológicas; Trasplante renal; Inmunosupresión; Tiempo de inmunosupresión; Ciclosporina; Tacrolimus

## Introducción

Las alteraciones neurológicas en pacientes trasplantados de riñón pueden relacionarse con múltiples factores, como perioperatorios, complicaciones metabólicas y vasculares, desequilibrios electrolíticos, infecciones o falla multiorgánica,<sup>1,2</sup> y no siempre son atribuibles a toxicidad secundaria al uso de medicamentos inmunosupresores.

Este proyecto se realizó con el objetivo de conocer si existía asociación entre la aparición de complicaciones neurológicas y el tiempo de inmunosupresión en una muestra de pacientes receptores de trasplante renal en un hospital de la Secretaría de Salud en la ciudad de Morelia, México.

## Métodos

Estudio trasversal en el que se estudiaron a los pacientes trasplantados de riñón entre enero 2009 y

diciembre 2014 en el Hospital General Dr. Miguel Silva, de la Secretaría de Salud en Morelia, Michoacán, previa aprobación por el comité institucional de ética e investigaciones.

Se examinaron los expedientes clínicos de los pacientes que habían recibido trasplante renal y en una base de datos electrónica se incorporaron datos sociodemográficos, comorbilidad con hipertensión arterial y diabetes mellitus, complicaciones neurológicas, uso de inmunosupresores y tiempo de la inmunosupresión.

Se usó  $\chi^2$  para analizar la relación entre alteraciones neurológicas y comorbilidad con diabetes mellitus e hipertensión arterial y tiempo del uso del inmunosupresor. Se aceptó un nivel de significación  $p < 0.05$  para todas las determinaciones propuestas. Los datos se procesaron con el programa SPSS 9.0 para Windows 8.

## Resultados

Entre enero 2009 y diciembre 2014 recibieron trasplante renal en el Hospital General Dr. Miguel Silva, de la Secretaría de Salud en Morelia, Michoacán, 170 pacientes. En este estudio no se incluyeron 43 pacientes (25%) por tener expedientes incompletos o no asistir por más de seis meses a las citas de seguimiento y seis (4%) porque fallecieron. Finalmente se incluyeron 121 pacientes, 71 del género masculino, de los cuales 22 (18%) presentaban síntomas neurológicos

La edad global de los pacientes estudiados fue de  $33 \pm 12$  años; para aquellos con síntomas neurológicos fue  $36 \pm 13$  años; y sin síntomas,  $32 \pm 11$  años. De los pacientes con síntomas neurológicos, siete (32%) recibían tratamiento con ciclosporina; 13 (59%) con tacrolimus; y dos (9%) con sirolimus; ocho eran diabéticos y 19 hipertensos. Todos los pacientes incluidos en el estudio tomaban además prednisona en dosis de 5-20 mg/24 horas y ácido micofenólico en dosis de 720 a 1440 mg cada 24 horas.

Hace más de una década se estimó que del 10% al 28% de los pacientes que reciben ciclosporina experimenta alguna forma de efecto adverso neurotóxico.<sup>3</sup> En este estudio, aunque se encontró una tendencia a presentar mayor número de complicaciones neurológicas entre los pacientes que usaron ciclosporina ( $p=.09$ ), no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el uso de algún inmunosupresor y la aparición de alteraciones neurológicas. Como se trata de un estudio preliminar, no se calculó el número necesario de pacientes a tratar para evaluar el efecto, lo cual se pretende hacer en un estudio posterior.

El 59% de las alteraciones neurológicas en pacientes trasplantados aparecieron entre seis meses y cinco años después de haber recibido el trasplante, y el 41% de estas apareció en un tiempo menor a seis meses, en ninguno de los casos quedaron secuelas o compromiso de la vida del paciente. Las alteraciones neurológicas encontradas en pacientes trasplantados de riñón fueron temblor (7.4%), vértigo (4.1%), neu-

ropatía periférica (3.3%), cefalea (2.4%) y disminución de la fuerza (0.8 %).

El Cuadro 1 muestra las alteraciones neurológicas en relación con antecedentes de diabetes mellitus e hipertensión arterial, y tiempo de uso de inmunosupresión. No se encontró relación entre las alteraciones neurológicas y el tiempo de uso del inmunosupresor ni entre las alteraciones neurológicas y comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes mellitus.

## Discusión

En este estudio se encontró que el número de hombres que recibieron trasplante renal fue 11% mayor que el de mujeres. Se ha señalado una mayor frecuencia de trasplante renal en hombres que en mujeres.<sup>3</sup> La edad media de los pacientes incluidos en este estudio fue  $32 \pm 12$  años. En un estudio argentino similar en el que se incluyeron pacientes entre siete a 69 años se reportaron alteraciones neurológicas en el 7.93% de los pacientes trasplantados de riñón,<sup>4</sup> a diferencia de nuestro estudio en el que se encontraron estas alteraciones en el 18% de los pacientes que habían recibido trasplante. No tenemos explicaciones para este hallazgo, es posible que aspectos dependientes de factores sociosanitarios y de acceso a los servicios de salud estén involucrados, por lo que se tienen considerados en un estudio posterior multicéntrico.

En México los inmunosupresores más usados en pacientes trasplantados son ciclosporina y tacrolimus.<sup>5</sup> Como el trasplante de riñón en México se realiza mayoritariamente en instituciones públicas de salud, el acceso a una amplia gama de inmunosupresores es limitado.

El estudio Spiesser<sup>6</sup> demostró que sirolimus era más seguro que ciclosporina en pacientes trasplantados de riñón. Se ha señalado que la neurotoxicidad asociada al uso de inmunosupresores está entre las causas más frecuentes de complicaciones neurológicas en pacientes que han recibido trasplante de órgano sólido<sup>7</sup> y que entre el 10 y 28% de los pacientes que reciben ciclosporina experimentan alguna forma de efecto adverso neurotóxico.<sup>8</sup>

Cuadro 1. Alteraciones neurológicas en relación con antecedentes de diabetes mellitus e hipertensión arterial, y tiempo de uso de la inmunosupresión

	Temblores (n=9)	Cefalea (n=3)	Vértigo (n=5)	Disminución de fuerza (n=1)	Neuropatía periférica (n=4)	p
Diabetes mellitus						
Sí	-	-	1 (5%)	1 (5%)	-	$\chi^2=2.169$ , gl=4, p = 0.705
No	9 (41 %)	3 (14%)	4 (18%)	-	4 (18%)	
Hipertensión arterial						
Sí	1 (5%)	-	-	-	1 (5%)	$\chi^2=2.169$ , gl=4, p = 0.705
No	8 (37%)	3 (14%)	5 (23%)	-	3 (14%)	
Tiempo de uso de la inmunosupresión						
0-6 meses	5 (23%)	1 (5%)	2 (9%)	1 (5%)	-	$\chi^2= 5.085$ gl=4, p = 0.279
>6 meses a ≤ 5 años	4 (18%)	2 (9%)	3 (14%)	-	4 (18%)	

DM=diabetes mellitus, HTA= hipertensión arterial, TI = tiempo de uso de la inmunosupresión

## Limitaciones

Este trabajo es solo un estudio preliminar que nos permitirá realizar una propuesta metodológica más sólida para buscar la asociación entre aparición de complicaciones neurológicas e inmunosupresión en una serie mayor de casos y buscar asociaciones causales, también consideramos conveniente incluir en las variables de estudio aspectos farmacogenéticos, interacciones medicamentosas y relación con otras comorbilidades, así como criterios para el cambio de inmunosupresor.

## Conclusiones

Las alteraciones neurológicas fueron más frecuentes en este estudio que en otra investigación argentina.<sup>4</sup> Las alteraciones neurológicas encontradas en pacientes trasplantados de riñón fueron: temblor (7.4%), vértigo (4.1%), neuropatía periférica (3.3%), cefalea (2.4%) y disminución de la fuerza (0.8 %). No se encontró asociación entre alteraciones neurológicas y tiempo de uso del inmunosupresor ni entre alteraciones neurológicas y antecedentes de hipertensión arterial y de diabetes mellitus.

## Referencias

1. Patchell RA. Neurological complications of organ transplantation. *Ann Neurol.* 1994;36(5):688-703. doi: 10.1002/ana.410360503
2. Martínez AJ. The neuropathology of organ transplantation: comparison and contrast in 500 patients. *Pathol Res Pract.* 1998;194(7):473-86.

3. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, Murthy MH, Baines LS. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol.* 2005;25(5):474-483. doi: 10.1159/000087920
4. Jost L, Nogues M, Dávalos M, Turín M, Manes F, Leiguarda R. Complicaciones neurológicas del trasplante renal. *Medicina (B Aires)* 2000;60:161-164.
5. Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica. Terapia inmunosupresora en el trasplante renal, México: Secretaría de Salud; 2008. Disponible en: [http://cvsp.cucs.udg.mx/guias/TODAS/IMSS\\_112\\_08\\_TERAPIA\\_INMUNOSUPRESORA\\_TRASPLANTE\\_RENAL/IMSS\\_112\\_08\\_EyR.pdf](http://cvsp.cucs.udg.mx/guias/TODAS/IMSS_112_08_TERAPIA_INMUNOSUPRESORA_TRASPLANTE_RENAL/IMSS_112_08_EyR.pdf)
6. Gatault P, Bertrand D, Büchler M, Colosio C, Hurault de Ligny B, Weestel PF, et al. Eight-year results of the Spiesser study, a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation. *Transpl Int.* 2016;29(1):41-50. doi: 10.1111/tri.12656
7. Fernández-Ramos JA, López-Lasoa E, Ordóñez-Díaz MD, Camino-Leóna R, Ibarra-de la Rosa I, Frías-Pérez MA, et al. Complicaciones neurológicas en trasplantados de órgano sólido. *An Pediatr (Barc).* 2013;78(3):149-156. doi:10.1016/j.anpedi.2012.08.001
8. Soria V. Trastornos neuropsiquiátricos asociados al uso de ciclosporina en pacientes trasplantados. *Psiquiatr Biol.* 2002;9(4):158-163.