

Contribución Original

Romero-Vázquez Chasity¹,
Leal-Cantú Raúl², Rodríguez-
Orozco Alain³, González-Tejeda
Víctor Manuel⁴, Castellanos-
Acaña Augusto Jordán⁵

¹ Facultad de Ciencias Medicas y
Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”,
UMSNH, Morelia, Mich.

² Departamento de Neurología,
Hospital General “Dr. Miguel Silva”,
Morelia, Mich.

³ Facultad de Ciencias Medicas y
Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”,
UMSNH, Morelia, Mich.

⁴ Departamento de Trasplantes,
Hospital General “Dr. Miguel Silva”,
Morelia, Mich.

⁵ Facultad de Ciencias Medicas y
Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”,
UMSNH, Morelia, Mich.

Frecuencia de complicaciones neurológicas en pacientes trasplantados de riñón en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Frequency of neurological complications in kidney transplant patients of the General Hospital “Dr. Miguel Silva”

Resumen

Objetivo. Analizar la frecuencia de las complicaciones neurológicas en pacientes trasplantados de riñón y factores asociados.

Hipótesis. Existen complicaciones neurológicas en los pacientes trasplantados renales en Morelia que pudieran estar relacionadas con el tiempo de inmunosupresión.

Métodos. Estudio descriptivo retrospectivo, en un periodo comprendido de Enero de 2009 a Diciembre 2014. Se incluyeron expedientes de pacientes trasplantados de riñón en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”. Se excluyeron los expedientes de pacientes trasplantados en alguna otra institución y expedientes incompletos.

Resultados. Se incluyeron 121 pacientes en el estudio, de los cuales 22 pacientes tenían síntomas neurológicos, 13 hombres (59%) y 9 mujeres (41%), una edad media de 32 ± 12 años. Las alteraciones neurológicas que se presentaron en el estudio fueron temblor (41%), vértigo (32%), neuropatía periférica (18%), cefalea (14%) y pérdida de la fuerza (4%), siendo mas frecuentes en el sexo masculino. No se encontró relación estadísticamente significativa entre alteraciones neurológicas y tipo de donante ni entre alteraciones neurológicas y tiempo de uso de inmunosupresión.

Conclusión. Contrario a nuestra hipótesis, no se encontró asociación entre el tiempo de uso del inmunosupresor y las complicaciones neurológicas en receptores de trasplante renal.

Palabras clave.

Alteraciones neurológicas,
trasplante renal, inmunosupresor

Abstract

Objective. To analyze the frequency of neurological complications in kidney transplant patients and associated factors.

Hypothesis. The neurological complications in kidney transplant patients in Morelia are related to immunosuppression time.

Methods. This is a retrospective study during the period from January 2009 to December 2014. Kidney transplant patients' records were registered at the General Hospital "Dr. Miguel Silva". Records of patients transplanted in another institution and incomplete records were excluded.

Results. A total of 121 patients were included in the study, of which 22 patients had neurological symptoms, 13 men (59%) and 9 women (41%), mean age 32 ± 12 years. Neurological disturbances that occurred in the study were: Tremor (41%), dizziness (32%), peripheral neuropathy (18%), headache

(14%) and loss of strength (4%), being more frequent in the male, no association between use of immunosuppressant time. No statistically significant association was found between neurological disorders and type of donor, or between neurological disorders and immunosuppression time.

Conclusion. Contrary to our hypothesis, we found no association between the time of use of immunosuppressants and neurologic complications in renal transplant recipients.

Keywords.

Neurological disorders, renal transplant, immunosuppressant

Correspondencia:

Dr. Augusto Jordán Castellanos Acuña.
Ortega y Montañez #905 Int. 2, Col Centro. Morelia, Michoacán, México.
Código Postal: 58000,
Tel.: (443) 3 21 01 54, Cel. (443) 1 80 88 53.
Correo electrónico: med_jordan@live.com.mx

Introducción

El tratamiento de la enfermedad renal crónica terminal, debe ser unitario e integrado en cuanto a las diversas opciones de terapia sustitutiva de función renal; el trasplante renal con éxito es en la actualidad y desde hace años la terapia de elección para la mayoría de las causas de enfermedad renal en la que está indicado; requiere un seguimiento cuidadoso intrahospitalario y posteriormente en consulta externa. Durante el seguimiento pueden surgir diversas complicaciones quirúrgicas o médicas, algunas precoces y otras tardías.^{1,2,3,4,5}

Las complicaciones neurológicas suponen una parte importante de la morbimortalidad del postoperatorio del trasplante, algunas de estas complicaciones son condicionadas por medicamentos inmunosupresores, principalmente. Entre ellas se encuentran: evento vascular cerebral; neuropatías periféricas; infecciones.^{6,7}

Los eventos neurológicos adversos pueden surgir de factores perioperatorios, complicaciones metabólicas y vasculares, desequilibrio electrolítico, infecciones o falla multiorgánica, y no siempre son atribuibles a toxicidad secundaria al uso de medicamentos inmunosupresores.^{8,9}

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” se tienen 144 pacientes con trasplante renal en el periodo 2009-2014; las complicaciones neurológicas pueden ser transitorias o definitivas afectando la calidad de vida del paciente entre ellas tenemos: alteraciones cognitivas, motoras, sensitivas, discapacidad e incluso la muerte. Es importante conocer las complicaciones neurológicas de los pacientes trasplantados de riñón por su impacto en la calidad de vida de estas personas.

Métodos

Estudio descriptivo, donde se analizaron los expedientes de pacientes trasplantados de cualquier tipo en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán, de la Secretaría de Salud, en el periodo comprendido de enero 2009 a diciembre 2014. Esta población se estudió con la finalidad de conocer las complicaciones neurológicas de los pacientes trasplantados de riñón.

Se realizó, previa autorización por el comité de ética el rastreo de los pacientes que habían sido trasplantados de riñón en el Hospital General Dr. MS, durante el periodo de enero del 2009 hasta diciembre del 2014.

Objetivo principal

Analizar la frecuencia de las complicaciones neurológicas en pacientes trasplantados de riñón y factores asociados.

Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de las alteraciones neurológicas en pacientes trasplantados de riñón por edad y sexo.
2. Describir las alteraciones neurológicas en pacientes trasplantados de riñón según su tiempo de aparición.
3. Identificar asociación de alteraciones neurológicas con el tiempo de uso del inmunosupresor y presencia de diabetes e hipertensión arterial.

Se respetaron las disposiciones contenidas en la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud. De acuerdo con esta Ley, este tipo de Investigación está clasificada como Investigación con riesgo mínimo (Sección de Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos pág. 424, Capítulo I, Artículo 17) ya que es un estudio descriptivo, y sólo se recabaron datos del expediente.

Se ajustó a los principios científicos y éticos prescritos para realizar estudios de investigación en sujetos humanos, tomando en cuenta lo contenido

en la Norma Oficial Mexicana. En ninguno de sus procedimientos atenta contra la integridad física y moral de las personas involucradas.

Población

Se analizaron los expedientes de pacientes trasplantados de cualquier tipo en el Hospital General "Dr. Miguel Silva".

Se incluyeron en el estudio, todos los expedientes de pacientes trasplantados de riñón durante el periodo de enero 2009 a diciembre 2014 en el Hospital General "Dr. Miguel Silva".

Se excluyeron a los expedientes de los pacientes trasplantados en alguna otra institución y expedientes incompletos.

Procedimiento

Se acudió al archivo del Hospital General "Dr. Miguel Silva" con los nombres de los trasplantados renales para la localización de los expedientes, buscando aquellos que tuvieran complicaciones neurológicas y se colectaron los datos referentes a complicaciones neurológicas y uso de inmunosupresores en hojas de trabajo, se descargó todo en una base de datos para realizar la evaluación estadística final en aquellos expedientes completos.

VARIABLES

Durante el análisis de los expedientes se realizaron las siguientes evaluaciones: Evento cerebrovascular tipo isquémico, evento cerebrovascular tipo hemorrágico, convulsiones, alteraciones motores/sensitivas transitorias, temblor, vértigo, neuropatía periférica, cefalea (se registro como ausente o presente); tempranas (aparezcan dentro de los primeros seis meses posteriores al trasplante), intermedias (aparezcan antes de los 5 años y después de los 6 meses) y tardías (aparezcan después de 5 años).

Análisis Estadístico

Con base en los datos obtenidos de los expedientes se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, posteriormente con t de Student y Chi cuadrado se evaluaron las

asociaciones entre las variables propuestas y se usó ANOVA para comparar subgrupos de estudio respecto al tiempo de uso del inmunosupresor. La información resultante se presentó en tablas, cuadros y gráficos.

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

En el Hospital General "Dr. Miguel Silva" se realizaron 170 trasplantes de riñón en el periodo comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2014. De los cuales 49 no se incluyeron en el estudio, 43 por abandono del estudio y 6 por defunción. (*Figura 1*)

Se incluyeron en el estudio 121 pacientes, de los cuales, 22 (18%) tenían síntomas neurológicos al momento del reclutamiento. (*Figura 2*)

Participaron en el estudio 13 hombres (59%) y 9 Mujeres (41%). (*Figura 3*) La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue 32 ± 12 años. Para hombres 36 ± 15 años de edad y para mujeres 37 ± 10 años de edad.

Se observaron alteraciones neurológicas en pacientes trasplantados que fueron clasificadas según el tiempo de aparición en intermedio (59%) y temprano (41%) No se observaron alteraciones neurológicas tardías. (*Tabla 1*)

No se encontró relación estadísticamente significativa entre alteraciones neurológicas y tipo de donante ni entre alteraciones neurológicas y tiempo de uso de inmunosupresión, la pérdida de la fuerza se asoció a Diabetes Mellitus $P = 0.015$. (*Tabla 2*)

Transplantados renales en el periodo 2009-2014

- Pérdida de seguimiento
- Defunciones
- Con síntomas
- Sin síntomas

Nota: 58% de los pacientes sin síntomas, 25% abandonaron por pérdida de seguimiento, 13% presentaron síntomas neurológicos y 4% fallecieron.

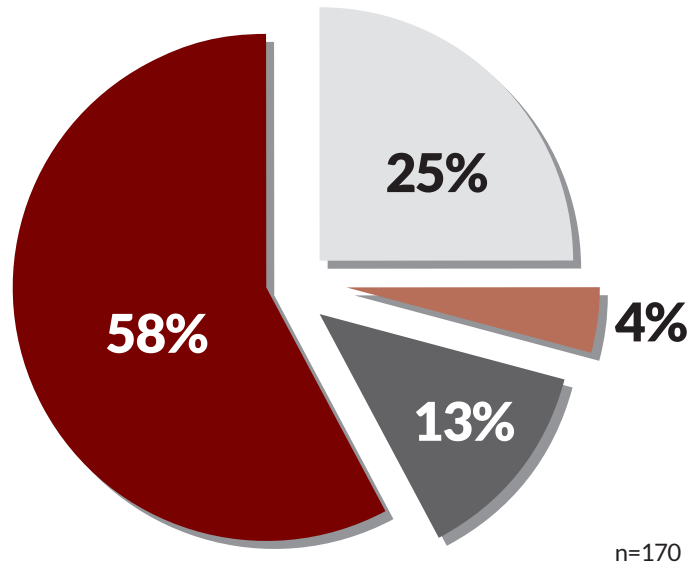


Figura 1. Pacientes trasplantados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” 2009/20014

Pacientes incluidos en el estudio

- Con síntomas
- Sin síntomas

Nota: 121 pacientes se incluyeron en el estudio de los cuales 22 pacientes presentaron síntomas neurológicos.

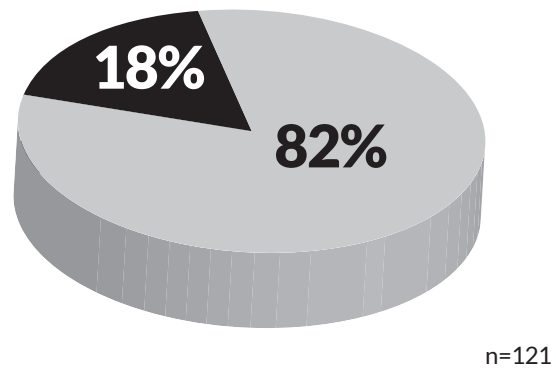


Figura 2. Total de pacientes incluidos en el estudio

Género de pacientes en el estudio

- Masculino
- Femenino

Nota: Participaron en el estudio 13 hombres y 9 mujeres.

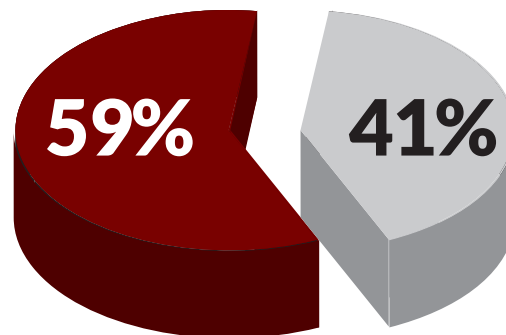


Figura 3. Porcentaje de pacientes con síntomas de acuerdo a Género

Alteraciones neurológicas en pacientes trasplantados de riñón según su tiempo de aparición.

Complicación:	Temprano (0-6 meses)	Intermedio (>6 meses ≤5 años)	Tardío (>5 años)
Temblor	5 (22.7%)	4 (18.1%)	0 (0%)
Cefalea	1 (4.5%)	2 (9%)	0 (0%)
Vértigo	2 (9%)	3 (13.6%)	0 (0%)
Pérdida de fuerza	1 (4.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Neuropatía periférica	0 (0%)	4 (18.1%)	0 (0%)
Evento cerebrovascular isquémico	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Evento cerebrovascular hemorrágico	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Convulsiones	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 1. Alteraciones neurológicas según su tiempo de aparición.

Alteraciones neurológicas en relación con el tiempo de uso del inmunosupresor, tipo de donante y comorbilidades

	Temblor (n=9)	Cefalea (n=3)	Pérdida de fuerza (n=1)	Neuropatía periférica (n=4)	EVCI (n=0)	EVCH (n=0)	Convulsiones (n=0)	P
DM si	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,015
DM no	9 (99.9%)	3 (100%)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
HTA si	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
HTA no	8 (88.8%)	3 (100%)	0 (0%)	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Temprano (0-6 meses)	5 (55.5%)	1 (33.3%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Mediato (>6 meses ≤5 años)	4 (44.4%)	2 (66.6%)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
Tardío (>5 años)	0 (0%)	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS

NOTA: DM: Diabetes mellitus. HTA: Hipertensión arterial. EVC I: evento cerebrovascular isquémico. EVC H: evento cerebrovascular hemorrágico. Estadística realizada con ANOVA y chi cuadrada. Estadística significativa con P <0.05.

Tabla 2. Alteraciones neurológicas en relación con las variables analizadas

Discusión

En este estudio recibieron trasplante renal un 11% mayor de hombres que de mujeres. Se ha señalado una mayor frecuencia de trasplante en hombres que en mujeres en otros estudios como en el de Jindal R. *Kidney Transplantation and Gender Disparity*.¹⁰

Respecto a las alteraciones neurológicas, en congruencia con nuestro estudio se reportó en un estudio argentino predominio del sexo masculino con 69.7% en este estudio se observó un 59%; y la edad media fue de 33 años (rango 7-69) la de este estudio fue de 32 ± 11 años.¹¹

Los inmunosupresores que se usaron en trasplantes de riñón en esta muestra fueron: ciclosporina (47%), sirolimus (3%) y tacrolimus (50%), en cambio en Latinoamérica ciclosporina y sirolimus son más usados.¹²

El uso de inmunosupresores en hospitales públicos, como el que fue objeto de estudio, está limitado por la disponibilidad de recursos institucionales y de recursos propios de los pacientes, los cuales, con frecuencia deben desembolsar para completar los tratamientos ofrecidos en el hospital a bajo costo o incluso comprar medicamentos no disponibles en el hospital.

El uso de inmunosupresores es importante para garantizar la sobrevivencia de los trasplantados. En México los inmunosupresores más usados en pacientes trasplantados son: ciclosporina y sirolimus.¹² Como el trasplante de riñón en México se realiza en instituciones públicas de salud, el acceso a una amplia gama de inmunosupresores es limitado.

Un estudio titulado *Eight-year results of the Spiesser study, a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation*¹³, demostró que sirolimus era más seguro que ciclosporina en pacientes trasplantados de riñón.

Respecto al tiempo de inmunosupresión y la aparición de complicaciones neurológicas en pacientes trasplantados de riñón, en este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre estas variables, cuando se tomó seis meses como punto de corte para el análisis de los síntomas neurológicos, sin embargo, se encontró una tendencia a encontrar mayor número de alteraciones en aquellos que recibían ciclosporina por más de seis meses respecto a los que recibían sirolimus y tacrolimus aunque esta diferencia no fue significativa. Con un mayor tamaño muestral esta tendencia quizás hubiera revelado una relación estadísticamente significativa. Se recomienda estudiar una serie mayor de casos o seguirla durante un período de tiempo mayor, para analizar la relación entre tiempo de inmunosupresión y la aparición de complicaciones neurológicas en el trasplantado.

Tampoco en este estudio se encontró relación entre síntomas neurológicos específicos y uso de inmunosupresor. En otros estudios se ha encontrado como causa principal de aparición de complicaciones neurológicas al uso de medicamentos inmunosupresores como ciclosporina y tacrolimus con tiempo de aparición de 90 días, el tiempo de seguimiento de los pacientes y la limitada disponibilidad de inmunosupresores por el paciente y por la institución pueden estar relacionados con nuestros resultados cuando estos se comparan con los reportados por otros autores.^{6,7}

En el trasplante renal se ha observado que los eventos neurológicos adversos no siempre son atribuibles a toxicidad secundaria del uso de medicamentos inmunosupresores, pueden surgir de factores perioperatorios, complicaciones metabólicas y vasculares, desequilibrio electrolítico, infecciones o falla multiorgánica.^{8,9} En el estudio no se encontraron complicaciones neurológicas graves, y en la mayoría respondieron favorablemente a la terapia sugerida.

En este estudio se encontró asociación estadísticamente significativa entre Diabetes

Mellitus y pérdida de la fuerza en el trasplantado renal, lo cual se debió al hecho de que esta complicación se reportó en un solo paciente el cual era diabético. No existen bases para asociar esta alteración neurológica al inmunosupresor ni al tiempo de la inmunosupresión primero por tratarse de un solo paciente y por otro lado porque la Diabetes Mellitus puede ocasionar esta alteración.

En conclusión las alteraciones neurológicas fueron más frecuentes en el sexo masculino y en edades similares a las reportadas en otros estudios latinoamericanos. Estas alteraciones fueron: Temblor (41%), vértigo (32%), neuropatía periférica (18%), cefalea (14%) y pérdida de la fuerza (4%). No se encontró asociación entre tiempo de uso del inmunosupresor y alteraciones neurológicas, ni entre antecedentes de hipertensión y alteraciones neurológicas.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico

Referencias

1. Arroyo C., Gabilondo F. y Gabilondo B. El estudio del donador vivo para trasplante renal. *Rev. invest. clín.* 2005 abril [citado 2015 Mayo 19]; 57 (2): 195-205. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000200013&lng=es
2. Singer J., Gritsch A., Rosenthal J. T. The transplant operation and its surgical complications. Danovitch GM, editor. *Handbook of kidney transplantation*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. 193-211.
3. Sakhuja V., Sud, K. Kalra O. P et al. Central nervous system complications in renal transplant recipients in a tropical environment. *Rev. J Neurol Sci* 2001;183:89.
4. Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *Rev. J Heart Lung Transplant* 1993;12:S328.
5. Singh N., Bonham A. y Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:467.
6. J. A. Fernández-Ramos, et al. Complicaciones neurológicas en trasplantados de órgano sólido. *Rev. El Sevier Doyma*. Citada 22 Mayo 2015. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90192848&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=37&ty=95&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=37v78n03a90192848pdf001.pdf
7. J. A. Fernández-Ramos, et al. Complicaciones neurológicas en trasplantados de órgano sólido. *Rev. El Sevier Doyma*. Citada 22 Mayo 2015. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90192848&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=37&ty=95&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=37v78n03a90192848pdf001.pdf
8. Singh N., Bonham A. y Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:467.
9. Patchell RA. Neurological complications of organ transplantation. *Ann Neurol* 1994; 36: 688-703.
10. Arash H., Meike H., Clemens, B., Bernd, H. & Wilfried G. Progressive multifocal cerebral infarction in a young kidney transplant recipient due to thrombotic microangiopathy. *Rev. Haghikia et al. BMC Nephrology* 2014, 15:59.
11. Martínez A. J. The neuropathology of organ transplantation: comparison and contrast in 500 patients. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 473-86.
12. Jindal, R.M., Ryan, J.J. · Sajjad I. et al. Kidney Transplantation and Gender Disparity. *Rev. Am J Nephrol*. Citada el 22 de septiembre 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127268>
13. Pelletier, R. P., Rajab, A. A., Diez, A., DiPaola, N. R. et al. Early immunosuppression treatment correlates with later de novo donor specific antibody development after kidney and pancreas transplantation. (Artículo) Citado: 22 de Septiembre 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26382932>