

CASOS CLINICOS

Convulsiones en trasplante renal: ¿efecto adverso de la ciclosporina?

F. Orbe, L. Hernando y J.J. Plaza

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid.

RESUMEN

Se presentan dos receptores de trasplante renal en cuyo tratamiento inmunosupresor se incluía la ciclosporina (CsA), que presentaron episodios repetidos de convulsiones generalizadas. Los estudios realizados descartaron la responsabilidad de causas orgánicas o metabólicas, y en la evolución clínica posterior estos episodios no se repitieron aun después de suprimido el tratamiento anticonvulsivante. El empleo de la CsA ha sido relacionado con efectos neurotóxicos, por lo que sugerimos que ésta puede ser la causa de las convulsiones en nuestros pacientes. Se discuten los posibles mecanismos patogénicos invocados (hipomagnesemia, hipocolesterolemia, esteroides...) y la estrategia a seguir en caso de su presentación.

Palabras clave: **Trasplante renal. Ciclosporina. Neurotoxicidad. Convulsiones.**

GENERALIZED SEIZURES IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

SUMMARY

We describe two renal transplant recipients treated with CsA who developed generalized seizures. There was no previous history of convulsions and investigation did not show any other common cause except hypomagnesaemia in one. During follow up the convulsions did not recur even after withdrawal of phenytoin. Cyclosporin has been linked with wide spectrum of neurological side effects and several factors have been proposed as predisposing but the precise mechanism remains undetermined. There was no relationship between CsA blood levels and convulsions but it seems indicated to stop the drug or reduce dosage temporarily if convulsions occur. This side effect must be borne in mind in all patients treated with CsA.

Key words: **Renal transplantation. Cyclosporin. Neurotoxicity. Convulsions.**

Introducción

Desde que comenzó a ser utilizada en el trasplante de órganos en 1978, el empleo de CsA ha sido asociado, además de a su reconocida eficacia inmunosupresora, a efectos secundarios adversos de diferente localización:

cardiovasculares^{1,2}, mucocutáneos^{3,4}, renales⁵, hepáticos⁶, y metabólicos^{7,8}. Su efecto tóxico sobre el sistema nervioso es menos frecuente o por lo menos las referencias en la literatura médica al respecto son escasas, aunque sus manifestaciones son bajo el punto de vista clínico muy variadas: así por ejemplo, temblor^{9,10}, ceguera cortical¹¹, convulsiones¹²⁻¹⁵, alucinaciones^{16,17}, hemiplejía¹⁸, y parálisis muscular¹⁹ han sido descritos como posibles efectos secundarios achacables a la CsA aunque su mecanismo último se desconozca.

Presentamos el caso de dos trasplantados renales tratados con CsA, que en ausencia de antecedentes presentaron episodios repetidos de convulsiones generalizadas y en los que los estudios realizados descartaron lesiones cerebrales orgánicas. La no repetición de los sín-

Correspondencia: Dr. D. Félix Orbe Cueva.
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 - Madrid.

Recibido: 22-II-90.
En versión definitiva: 6-VIII-90.
Aceptado: 21-VIII-90.

tomas aún mucho tiempo después de suprimida la medicación anticonvulsivante sugiere que la CsA pudiera ser responsable, directa o indirectamente a través de algún trastorno metabólico, de la sintomatología neurológica.

CASO 1º: (LS). Mujer de veintinueve años en hemodiálisis desde tres años antes por hipoplasia renal, receptora de un segundo trasplante de cadáver. A los quince días de haber recibido el injerto y en la fase de recuperación de una crisis de rechazo agudo tratado (6 metilprednisolona 250 mg/6 días), presentó dos episodios de convulsiones tonicoclónicas generalizadas; la tensión arterial era de 150/95, y la exploración neurológica demostró ausencia de focalidad. La medicación incluía: azatioprina 125 mg, prednisona 25 mg, propranolol 100 mg, apresolina 60 mg, y CsA 6,5 mg/kg, todo ello diariamente. La analítica demostró: colesterol 195, glucosa 120 mg %, urea 210 mg %, creatinina 7 mg %, calcio 9,4 mg %, fósforo 5,9 mg %, Na 149 mg/l, K 5 mg/l, proteínas 6,7 g %, fosfatasa alc. 80, TGO 63, TGP 204 U/l, bilirrubina 0,5 mg %, GGT 114, niveles CsA plasma 98 ng/ml. El EEG demostró actividad eléctrica anormal a nivel occipital en ambos hemisferios. No se realizó TAC.

La dosis de CsA se redujo a 5 mg/kg/día, y se instauró tratamiento con didenilhidantoína (300 mg/día), no volviendo a presentar nuevos episodios convulsivos. El EEG a los pocos días se había normalizado. Dos años después de medicación anticonvulsivante fue suspendida sin complicaciones.

CASO 2º: (CB). Paciente de veinticinco años trasplantada con un riñón de cadáver por insuficiencia renal secundaria a nefropatía tubulointersticial tras una estancia en hemodiálisis de tres años. No tenía antecedentes convulsivos. A los ocho días del trasplante, cuando la función renal era aceptable (Crs 2,9 mg %) y la tensión arterial normal (140/85), presentó tres episodios consecutivos de convulsiones tonicoclónicas generalizadas. La exploración demostró ligera desorientación temporal, hiperreflexia, y ausencia de focalidad. La medicación estaba constituida por: azatioprina 150 mg, prednisona 30 mg, CsA 9 mg/kg y cimetidina 200 mg, todo ello diario. La analítica mostró: colesterol 230 mg %, glucosa 110 mg %, urea 48 mg %, Calcio 9 mg %, fósforo 3,6 mg %, Na 136 mg/l, K 3,8 mg/l, Ccr 28 ml/min, niveles de CsA en plasma 108 ng/ml. El EEG mostró afectación difusa de la actividad eléctrica y en la TAC existía una alteración cortical difusa. El magnesio plasmático era de 1,3 mg % (normal 1,7-2,2). Se instauró tratamiento con 300 mg/día de difenilhidantoína y se redujo la dosis de CsA a 7 mg/kg/día. El EEG se normalizó a los pocos días. Ocho meses más tarde se suspendió la difenilhidantoína sin que se hayan producido fenómenos similares con posterioridad.

Discusión

El efecto potencialmente neurotóxico de la CsA, sobre todo cuando sus niveles son elevados, ha sido suge-

rido por numerosas observaciones clínicas en trasplantes de diversos tipos^{9, 13, 15, 20} siendo apoyado a nivel experimental por las alteraciones epileptiformes observadas en ratas tras su administración en dosis comparables a las utilizadas en humanos (5-10 mg/kg/día) en ausencia de otros factores predisponentes²¹.

El mecanismo patogénico a través del cual la CsA sería origen de estos trastornos no se conoce, pero es posible a la vista de lo que se ha publicado que su efecto requiera de forma simultánea la presencia de factores predisponentes que por sí mismos disminuyan el umbral convulsivógeno. Así, el empleo de dosis elevadas de metilprednisolona en el tratamiento de las crisis de rechazo en trasplantes de médula^{22, 23}, la coexistencia de hipertensión arterial severa²⁴, o el antecedente de padecer una enfermedad por depósito de aluminio²⁵, son circunstancias que suelen acompañar a estas manifestaciones neurológicas, aun a pesar de que no se puedan considerar condiciones «sine qua non»²⁶. En el mismo sentido se entiende el papel de la hipomagnesemia, para algunos autores la alteración fundamental responsable de las convulsiones^{21, 22}, y en cuyo descenso tiene un papel fundamental la CsA a través de aumentar la excreción de magnesio por el túbulo renal²⁹. La disminución del magnesio sérico podría actuar no sólo disminuyendo el umbral convulsivógeno, sino además a través de una elevación simultánea de la tensión arterial al inhibirse la liberación de prostaciclina³⁰.

De Groen especula por último con la posibilidad de que niveles bajos de colesterol, observados fundamentalmente en algunos trasplantes hepáticos, podrían ser un factor predisponente al permitir una mayor fracción libre de CsA no ligada a las lipoproteínas³¹.

Sin embargo, a pesar de todo ello no está claramente establecido que laCsA sea la causa responsable de las convulsiones en todos los casos. Así en un estudio neuropatológico de 21 trasplantes hepáticos que habían tenido convulsiones Estol y cols³² encontraron que 19 de ellos tenían lesiones que por sí mismas no podían justificar el cuadro sin invocar la participación de la CsA: podría argumentarse que al ser datos de una serie de necropsia no representan al colectivo de pacientes de la mayoría de las publicaciones que por el contrario sobreviven después de las convulsiones y además sin secuelas neurológicas. A la misma conclusión, en el sentido de encontrar para las convulsiones una causa etiológica diferente de la toxicidad achacable a la CsA llega Griggs en el análisis de pacientes con trasplante cardíaco³².

En la tabla I recogemos algunas características de nuestros pacientes en el momento de presentar las convulsiones. La tensión arterial, los niveles de CsA, y el colesterol sérico eran normales, y sólo los valores del magnesio estaban francamente disminuidos en el único paciente en el que se determinaron. Los hallazgos del EEG y de la TAC son semejantes a los referidos en otras series, descartando la presencia de lesiones orgánicas.

En conclusión: la aparición de convulsiones en tras-

Tabla I. Algunas características de los pacientes en el momento de las convulsiones

Paciente	Crs mg/dl	TA mm/hg	Dosis CsA mg/kg/día	Niveles CsA ng/ml	Colesterol mg/dl	Mg mg/ml	EEG	TAC
1	7	150/95	6,5	98	195	—	Afectación parietotempo-Normal ral izqda.	
2	2,9	120/80	9,0	108	230	1,3	Afectación difusa cerebral	Afectación cortical difusa

plantados renales que reciben CsA, a la vista de la experiencia acumulada en la literatura, sugiere una relación causa-efecto entre ellos aunque probablemente no directa sino a través de un trastorno intermediario facilitador (hipomagnesemia...?). Las alteraciones vasculares, metabólicas y/o electrolíticas que pueden acompañar a otros trasplantes, fundamentalmente hígado y corazón, podrían ser también causantes de este trastorno neurológico sin necesidad de invocar la acción de la CsA.

Bibliografía

- Hamilton DV, Carmichael DJ y Evans BD: Hipertensión in renal Azathioprine. *Transplant Proc* 14:597-602, 1982.
- Merion RM y Calne RY: Allograft renal rein thrombosis. *Transplant Proc* 17: 1747-1750, 1985.
- Bencini PL, Montagnio G, Sala F, De Vecchi A, Crosti C y Tarantino A: Cutaneous lesions in 67 Cyclosporin treated renal transplant recipients. *Dermatologica* 172:24-30, 1986.
- Daley TD: Clinical and pharmacologic correlation in Cyclosporin-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Pathol* 62:417-421, 1986.
- Shuman H, Striker G y Deeg HG: Nephrotoxicity of Cyclosporin. A after allogenic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 305:1392-1395, 1981.
- Klintman GB, Iwatsuki S y Starzl TE: Cyclosporin A hepatotoxicity in 66 renal allograft recipients. *Transplantation* 32:488-489, 1981.
- Adu D, Tuney J, Michael J y Mc Master P: Hiperkalemia in Cyclosporin-treated renal allograft patients. *Lancet* 2:370-372, 1983.
- Chapman JR, Thompson JF, Woo RF y Morris PJ: The problems associated with conversion to Cyclosporine immunosuppression in long term renal allograft patients. *Transplant Proc* 17:1178-1180, 1985.
- Atkinson K, Briggs J, Phil D, Darveniza P, Boland J, Concannon A y Dodds A: Cyclosporine-associated central nervous system toxicity after allogenic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 310:527, 1984.
- Powles RL, Rolles K y White DJG: Cyclosporine A to prevent graft-versus-host disease in man allogenic bone marrow transplantation. *Lancet* 1:327-329, 1980.
- Rubin AM y Karry H: Cerebral blindness and encephalopathy with Cyclosporine A toxicity. *Neurology* 37:1072-1076, 1987.
- Velu T, Debusscher L y Stryckmans PA: Cyclosporin-associated fatal convulsions. *Lancet* 1:219, 1985.
- Shah D, Rylance PB, Rogerson MB, Bewick M y Parson V: Generalized epileptic fits in renal transplant recipients given Cyclosporin A. *Br Med J* 289:1347-1348, 1984.
- Atkinson K, Briggs J, Darveniza P, Boland J, Concannon A y Dodds A: Cyclosporin-associated cerebral nervous system toxicity after allogenic bone marrow transplantation. *Transplantation* 39:110, 1984.
- Beaman M, Parvin S, Veitch PS y Walls J: Convulsions associated with Cyclosporin A in renal transplant recipients. *Br Med J* 290:139-140, 1985.
- Noll RB y Kulkarni E: Complex visual hallucinations and Cyclosporine. *Arch Neurol* 41:329-335, 1987.
- Bahai Katirji M: Visual hallucinations and Cyclosporine. *Transplantation* 43:768-769, 1987.
- Vellodi A: Cyclosporine associated bilateral deltoid paralysis after allogenic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Hematologica* 70:273-274, 1985.
- Papa G: Cyclosporine associated bilateral deltoid paralysis after allogenic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Hematologica* 70:273-274, 1985.
- Adams DH, Ponsford S, Gunson B, Boon A, Honignsberger L, Williams A, Buckels J, Elias E y Mc Master P: Neurological complications following liver transplantation. *Lancet* 1:949-951, 1987.
- Racusen LC, Famiglio LM, Fivush BA, Olton DS y Solez K: Neurologic abnormalities and mortality in rats treated with Cyclosporine A. *Transplant Proc* 20 (suppl 3):934-936, 1988.
- Boogaerts MA, Zache P y Verwilghen RL: Cyclosporin Methilprednisolone and convulsions. *Lancet* 2:1216-1217, 1982.
- Durrant S, Chipping PM, Palmer S y Gordon Smith EC: Cyclosporine A, Methilprednisone and convulsions. *Lancet* 2:829-830, 1982.
- López Mesa JB, González Gómez N, Alonso P, Arranz R, Sánchez García M, Montalvo M y Fernández Rañada JM: Convulsiones e hipertensión arterial en tres pacientes sometidos a hipertensión arterial en tres pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y en tratamiento con Ciclosporina A. *Rev Clin Esp* 178:186-188, 1986.
- Nordal KP, Talseth T, Dahl E, Attramadal A, Albrechtsen D, Halse J, Brodwall E y Flatmark KA: Aluminium overload, a predisposing condition for epileptic seizures in renal transplant patients treated with Cyclosporin? *Lancet* 2:153-154, 1985.
- Scheinman S, Reinitz ER, Petro G y Schwartz R: Cyclosporine central neurotoxicity following renal transplantation. *Transplantation* 49:215-216, 1990.
- Thompson C, Sullivan K, June C y Thomas E: Association between Cyclosporin neurotoxicity and Hypomagnesemia. *Lancet* 2:116-1120, 1984.
- Herreros J, Errasti P, Martínez Viala E y Arcas R: Complicaciones neurológicas después de trasplante cardíaco relacionadas con Ciclosporina A. *Nefrología* 8:123-124, 1988.
- Barton CH, Viaziri N, Martín D, Choys S y Alikhani S: Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving Cyclosporine. *Am J Med* 83: 693-696, 1987.
- Watson KV, Moldow CF, Ogburn HS y Jacobs HS: MgSO₄ promotes the release of Prostacyclin by endothelial cells: a rationale for its use in preeclampsia. *Clin Res* 32:341 A, 1984.
- De Groen P, Aksamitt AJ, Rakela J, Forbes G y Krom R: Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of Cyclosporine and Cholesterol. *N Engl J Med* 317:861-866, 1987.
- Estol CJ, López O, Brenner RP y Martínez J: Seizures after liver transplantation: a clinicopathological study. *Neurology* 1297-1301, 1989.