

Leucoencefalopatía posterior reversible secundaria al tratamiento con tacrolimus

Sr. Director:

El tacrolimus es un inmunosupresor de tipo macrólido que se une de forma específica y competitiva a la calcineurina, inhibiéndola. Las indicaciones autorizadas en España son la profilaxis del rechazo del trasplante hepático, renal o cardíaco y el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros inmunosupresores.

Sus reacciones adversas más importantes son la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad. La toxicidad neurológica puede variar desde reacciones de poca repercusión clínica, como cefaleas y temblores, hasta las que pueden llegar a comprometer la vida del paciente, como la leucoencefalopatía posterior reversible (LPR).

La LPR es un síndrome neurológico poco frecuente (incidencia $< 0,1\%$)¹ que se caracteriza por la aparición repentina de síntomas neurológicos y de lesiones multifocales localizadas en la región posterior del cerebro, aunque un mayor conocimiento de la enfermedad ha permitido diagnosticar casos con distinta distribución de las lesiones². Esta afectación es de carácter reversible, siempre y cuando se diagnostique de forma temprana.

Se describe el caso de una paciente sometida a trasplante hepático que desarrolló una LPR durante el transcurso de su tratamiento farmacológico con tacrolimus

Descripción del caso

Mujer de 68 años, que acude al servicio de urgencias por un cuadro de 2 días de evolución de deterioro cognitivo progresivo. La paciente había sido sometida hacía 7 meses a un trasplante hepático por cirrosis crónica secundaria a virus de la hepatitis C. Desde la realización del trasplante la paciente estaba en tratamiento con tacrolimus (4 mg/24 h), micofenolato de mofetilo (500 mg/12 h) y metilprednisolona (4 mg/24 h).

A su llegada al hospital la paciente presentaba un cuadro de unos días de evolución de desorientación, pérdidas de memoria e incapacidad para realizar tareas sencillas como leer o escribir. El cuadro se acompañaba de cefalea frontal continuada.

Durante la exploración neurológica la paciente se mostró colaboradora y orientada en tiempo y espacio. Recordaba mal hechos recientes, de forma parcial, y presentaba confusión entre derecha e izquierda, apraxia constructiva, heminegligencia espacial izquierda y extinción visual y sensitiva izquierdas. La puntuación en el mini mental state examination (MMSE) al ingreso fue de 21 sobre 30, lo que indica que la paciente presentaba deterioro neurológico.

La analítica urgente realizada en el momento del ingreso presentó valores dentro de la normalidad. Los valores plasmáticos de tacrolimus estaban dentro de los rangos terapéuticos. En la to-

mografía computarizada del cráneo se observó hipodensidad en sustancia blanca subcortical de zona posterior de lóbulo frontal derecho; sin signos de otra patología aguda ni de efecto de masa intracraneal, ni ningún dato destacable. En la resonancia magnética se distinguían las lesiones de la sustancia blanca, hiperintensas en T2 y FLAIR e hipointensas en T1, con realce irregular tras el contraste a nivel cortical y subcortical en ambos lóbulos frontal y parietal derecho, y en la región periventricular en la encrucijada izquierda, que son específicas de edema vasogénico y alteración de la barrera hematoencefálica. Mediante un estudio microbiológico y analítico completo se descartó una posible causa infecciosa o metabólica como desencadenantes del cuadro neurológico.

Tras su valoración, se decidió ingreso hospitalario en el servicio de neurología para estudio cognitivo. Dadas las características de las imágenes radiológicas y la aparición del cuadro de deterioro cognitivo se sospechó una LPR causada por tacrolimus, y se decidió suspenderlo, iniciando tratamiento con sirolimus. A lo largo del ingreso, y tras la suspensión del tacrolimus, se observó una discreta mejoría, sobre todo desde el punto de vista de la memoria, y 2 días después de retirar el tacrolimus obtuvo una puntuación en el MMSE de 24 sobre 30 (estado neurológico normal).

La paciente es dada de alta tras a los 17 días del ingreso hospitalario, con el diagnóstico de LPR secundaria a tratamiento con tacrolimus.

La desaparición de la sintomatología fue completa trascurridos 6 meses desde la suspensión del tacrolimus. La RM se repitió a los 10 meses de la aparición del episodio evidenciándose una mejoría franca de las imágenes patológicas anteriormente halladas.

Discusión

Las causas subyacentes más frecuentes que pueden desencadenar la LPR son la encefalopatía hipertensiva, el uso de agentes inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina e interferón α) y quimioterápicos, como cisplatino, metotrexato y fludarabina³.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que los inhibidores de la calcineurina son capaces de desencadenar la enfermedad son todavía desconocidos. Se ha postulado que estas sustancias son capaces de ejercer un efecto citotóxico directo sobre el endotelio vascular, que lleva a la pérdida de su capacidad autorregulatoria con trasudación de fluidos al espacio extracelular, lo que origina edema vasogénico en la sustancia blanca⁴.

La aparición de la LPR asociada al tratamiento con inmunosupresores tiene como factores de riesgo hipertensión, tratamiento concomitante con altas dosis de corticoides, hipomagnesemia, hipocolesterolemia y valores elevados del fármaco inmunosupresor⁵. En nuestra paciente, con valores normales de presión arterial, el factor de riesgo que pudo haber contribuido a la aparición de la enfermedad fue el tratamiento concomitante con corticoides.

No parece haber una relación absoluta entre los valores plasmáticos de tacrolimus y la frecuencia o severidad de los síntomas neurológicos⁵. En nuestro caso, la paciente presentaba valores de tacrolimus dentro del rango terapéutico.

El diagnóstico se basa en la sintomatología clínica y en los hallazgos neurorradiológicos⁶. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son alteraciones visuales, crisis convulsivas, alteraciones de la memoria, disminución del nivel de conciencia, cefaleas, náuseas y vómitos, confusión mental, trastornos de memoria, alteraciones sensoriales y hemiparesia. El letargo y la somnolencia son a menudo los primeros síntomas observados y pueden alternarse con períodos de agitación.

En cuanto a los signos radiológicos, la LPR se caracteriza por la aparición de neuroimágenes anormales, fundamentalmente en la sustancia blanca de las regiones posteriores de los lóbulos parietal, temporal y occipital del cerebro, aunque también puede verse afectado el córtex vecino. En nuestro caso, al igual que ocurre en otros casos publicados², es interesante destacar la localización atípica de las lesiones, ya que las imágenes radiológicas mostraban una afectación de la zona posterior de lóbulo frontal y parietal derecho y no de la región occipital del cerebro,

Los síntomas neurológicos asociados al tratamiento inmunosupresor se producen generalmente en los primeros meses de tratamiento, en general el 82% de las LPR aparece antes de transcurrir los 3 primeros meses de tratamiento⁵.

En nuestra paciente dichos síntomas neurológicos aparecieron tras 7 meses de tratamiento. La LPR causada por tacrolimus se sospechó a la vista de los datos clínicos y neurorradiológicos. El diagnóstico quedó confirmado al desaparecer los síntomas tras la suspensión del tratamiento con tacrolimus.

Aunque a priori en nuestra paciente se podría considerar que el origen de la LPR fuera la asociación del tacrolimus con el trasplante hepático, la mejoría obtenida tras suspender el tacrolimus va a favor de que sea éste el causante principal. La imputabilidad del tacrolimus y la LPR se analizó a través del método de estimación de la probabilidad de reacciones adversas a medicamentos de Naranjo et al⁷, con el que se obtuvo una relación de causalidad "probable". La reacción adversa fue notificada mediante tarjeta amarilla al centro de farmacovigilancia autonómico de referencia.

La LPR es una afectación neurológica grave de la que hay pocos casos publicados en los que se asocie al uso de tacrolimus. Además, la bibliografía publicada describe esta reacción adversa como de aparición temprana (en los 3 primeros meses de tratamiento); sin embargo, a la vista del caso descrito, sería recomendable el seguimiento del paciente durante todo el tratamiento con inmunosupresores, con el fin de detectarla de forma precoz, dado su carácter reversible.

C. Pérez Menéndez-Conde, A. Álvarez Díaz,
E. Delgado Silveira y T. Bermejo Vicedo

Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Bibliografía

1. Tacrolimus. Drugdex Drug Evaluations. Micromedex®. Healthcare Series. [Citado 15-11-2007]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.
2. García Martín G, Serrano Castro V, García Carrasco E, Romero Acebal M. Leucoencefalopatía posterior reversible: ¿debe ser la localización un factor definitorio? Neurología. 2007;22:122-5.

3. Connolly RM, Doherty CP, Beddy P, O'byrne K. Chemotherapy induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Lung Cancer. 2007;56:459-63.
4. Tang WX, Chen YF, Zou AP, Campbell WB, Li PL. Role of FKBP12.6 in cADPR-induced activation of reconstituted ryanodine receptors from arterial smooth muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;282:1304-10.
5. Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. Transplantation. 2000;69:467-72.
6. Tsalgalou EP, Anastasiou-Nana MI, Margari ZJ, Vassilopoulos D. Possible everolimus-induced, severe, reversible encephalopathy after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2007;26:661-4.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30: 239-45.

Cálculo coraliforme secundario a topiramato

Sr. Director:

El topiramato es un antiepiléptico de nueva generación, utilizado como terapia coadyuvante en las epilepsias parciales y secundariamente generalizadas, y es de especial ayuda en las epilepsias refractarias. Igual que ocurre con la mayoría de los antiepilépticos de nueva generación, presenta un perfil de interacciones farmacológicas favorables, una cinética lineal y una eliminación preferentemente renal. Sin embargo, se han descrito efectos secundarios, no sólo en el sistema nervioso central¹ (inestabilidad, temblor, somnolencia, déficit de concentración, etc.), sino también sistémicos (hipertermia, efecto anorexígeno, litiasis renal, etc.). Con respecto a la formación de cálculos renales, se ha observado que éstos son de 2 a 4 veces más frecuentes en pacientes tratados con topiramato que en la población general, sobre todo en varones². Suelen ser asintomáticos, ya que por lo general son cálculos de pequeño tamaño y se eliminan de forma espontánea, sin necesidad de tratamiento. Esto explica que en la mayoría de los casos que se han descrito, se opte por continuar con este fármaco³.

A continuación, se presenta el caso de una mujer que desarrolló un cálculo coraliforme de gran tamaño, y que fue inducido, probablemente, por la utilización de topiramato.

Descripción del caso

Mujer de 36 años, segunda gemela nacida por cesárea tras un parto prolongado con sufrimiento fetal. Presenta retraso mental leve y crisis epilépticas como secuelas. Desde el año 2000 es seguida por nuestro servicio de neurología por epilepsia generalizada, en tratamiento con ácido valproico 1.200 mg/día, fenitoína 300 mg/día, fenobarbital 100 mg/día y clonazepam 0,75 mg/día. A pesar de este tratamiento presenta 7-8 crisis al mes, por lo que se decide introducir topiramato y suspender de forma progresiva fenobarbital. Posteriormente, se observa una notable mejoría, reduciéndose el número de crisis a 1-2 al mes.