

## Complicaciones neurológicas en pacientes adultos sometidos a trasplante hepático ortotópico. Experiencia de un centro universitario

Patricio Mellado<sup>1</sup>, Pilar Peredo<sup>1</sup>, Raúl Valenzuela<sup>1</sup>, Marco Arrese<sup>2</sup>, Rosa María Pérez<sup>2</sup>, Pilar Domínguez<sup>2</sup>, Juan Francisco Guerra<sup>3</sup>, Nicolás Jarufe<sup>3</sup>, Jorge Martínez<sup>3</sup>.

### *Neurological complications following a liver transplantation. Experience from a Chilean center*

**Background:** Orthotopic liver transplantation (OLT) is the treatment of choice for multiple acute and chronic end-stage liver diseases as well as for selected cases of liver malignancy and liver-site metabolic disorders. Neurological impairment is a major source of morbidity and mortality following OLT. **Aim:** To describe the incidence and the type of neurological complications occurring in the post-operative period of OLT in patients transplanted in our hospital. **Material and methods:** Between March 1994 and August 2007, 76 adult patients underwent OLT. Data on incidence, time of onset, and outcome of central nervous system (CNS) complications have been obtained from our program data base and patient charts. **Results:** Twenty three patients (30.3%) had CNS complications following OLT. The leading complications were immunosuppressive drug-related neurological impairment in nine patients (39.1%), peripheral nerve damage in five patients (21.7%), central pontine myelinolysis in four patients (17.4%), cerebrovascular disease in three (13%) and CNS infection in three (13%). Most CNS events (90%) occurred in the first 2 weeks after OLT. Five patients with neurological complications died (22%). **Conclusions:** CNS complications occurred in almost one fifth of the population studied, and they had a poor outcome, as previously reported (*Rev Méd Chile 2008; 136: 1255-63*).

**(Key words:** Cerebrovascular disease; Liver transplantation; Myelinolysis, central pontine)

Recibido el 24 de marzo, 2008. Aceptado el 7 de julio, 2008.

<sup>1</sup>Departamentos de Neurología, <sup>2</sup>Gastroenterología y <sup>3</sup>Cirugía Digestiva, Hospital Clínico, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile

<sup>3</sup>Enfermera Universitaria, Coordinadora del Programa de Trasplante Hepático.

*Correspondencia a:* Dr. Patricio Mellado. Marcoleta 352  
Santiago. Chile. Fax: 56-2-632-6221. E mail:  
pmellado@med.puc.cl

El trasplante hepático ortotópico (THO) constituye el tratamiento definitivo de enfermedades hepáticas crónicas terminales, de las formas graves de insuficiencia hepática aguda y de algunas enfermedades metabólicas y neoplásicas. Sus inicios se remontan a 1963 con Starzl<sup>1,2</sup>. En 1983 se aceptó en Estados Unidos de Norteamérica como una opción terapéutica en el tratamiento de enfermedades hepáticas terminales<sup>3</sup>.

El primer intento de THO en Chile fue realizado en 1969 por Bitrán, con muerte inmediata del paciente<sup>4</sup>. En 1985, Hepp realizó el primer THO con sobrevida del paciente<sup>5</sup>. En marzo de 1994 se realizó el primer THO de nuestro programa<sup>6</sup>.

Existen complicaciones que pueden ocurrir después de un THO. Las neurológicas destacan por su cuadro clínico alarmante y su impacto en la sobrevida, recuperación y calidad de vida del paciente<sup>7</sup>.

El objetivo de este trabajo es describir la incidencia y tipo de complicaciones neurológicas (CN) posteriores a los THO realizados en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC).

#### MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo a partir de la base de datos prospectiva del programa de THO y de los registros clínicos de los pacientes sometidos a THO en el periodo entre marzo de 1994 y agosto de 2007. Se incluyó sólo a los pacientes que fueron evaluados por el equipo de neurología de adultos, excluyéndose a los menores de 15 años.

La base de datos fue creada desde la cuarta intervención en forma prospectiva, se consignó: la demografía, datos clínicos y de laboratorio de donantes y receptores, tipos de procura realizadas, tiempos de isquemias, transfusiones, detalles técnicos de la intervención, tipos de profilaxis antiinfecciosa, esquemas de inmunosupresión, reintervenciones, días de permanencia en la unidad de cuidados intensivos, mortalidad y causa, anatomía patológica, seguimiento y complicaciones médicas y quirúrgicas ocurridas.

En todos los pacientes se utilizó un esquema inmunosupresor bi o triasociado sobre la base de un anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus) y

esteroides, y en los esquemas triasociados un antiproliferativo (azatioprina o micofenolato mofetil). Inicialmente se utilizó medición de niveles plasmáticos valle (predosis matinal) de ciclosporina ( $C_0$ ) y desde el año 2002 se incorporó la medición de niveles plasmáticos 2 h posteriores a la administración de la dosis matinal ( $C_2$ ).

En este estudio se analizó específicamente los siguientes datos: sexo, edad al momento del trasplante, indicación de trasplante, ocurrencia y naturaleza de complicaciones neurológicas, estadia hospitalaria, mortalidad específica, esquema inmunosupresor y el tipo de medición de niveles de inhibidores de calcineurina. Por el tamaño de la muestra los datos numéricos se expresaron en medianas, con su respectivo valor mínimo y máximo. Se usó la prueba de Wilcoxon como indicador estadístico de significación.

Se identificaron todos los pacientes que presentaron CN en su periodo post operatorio y hasta el alta hospitalaria. Todos fueron evaluados por un neurólogo de la PUC y estudiados con imágenes del sistema nervioso central (SNC) y exámenes electrofisiológicos según necesidad.

Las CN se clasificaron en: 1) Efectos secundarios a drogas inmunosupresoras. 2) Enfermedad cerebrovascular. 3) Infecciones del SNC. 4) Mielinolisis pontina (MP). 5) Lesión de sistema nervioso periférico (SNP).

Detalles de la técnica quirúrgica del donante y del trasplante han sido descritos precedentemente<sup>6,8</sup>.

#### RESULTADOS

En el período estudiado, 76 pacientes adultos fueron sometidos a un THO, dos pacientes fueron retrasplantados. La indicación de trasplante se resume en la Tabla 1. La mediana de la edad fue 51 años, con una mínima de 15 y máxima de 71 años. En 77,6%, la indicación fue electiva y en 22,4%, urgente. En los pacientes con daño hepático crónico (DHCr) la función hepática fue evaluada según la clasificación de Child-Turcotte-Pugh<sup>9</sup>.

Las CN se presentaron en 23 pacientes (30,3%). Uno de ellos presentó dos CN. Ninguno de los pacientes retrasplantados desarrolló una CN. Las características generales de este grupo se detallan en la Tabla 2. De estos pacientes, 10 eran mujeres y 13 hombres. La edad de los pacientes no fue un

**Tabla 1. Etiología de la indicación del THO en pacientes adultos**

Diagnóstico	número de pacientes	número de pacientes CN v/s SCN
Daño hepático crónico	64	
- Hepatitis autoinmune	10	3/7
- Hepatitis C	13 (2)*	2/11
- Daño hepático crónico por alcohol	11 (2)*	2/9
- Enfermedades por depósito	5	3/2
- Cirrosis biliar primaria	8	2/6
- Neoplasias	3 (2)*	1/2
- Criptogénico	5	3/2
- Esteatohepatitis no alcohólica	7 (1)*	5/2
- Enfermedad de Niemann-Pick	1	1/0
- Vasculitis	1	0/1
Falla hepática aguda fulminante	12	
- Hepatitis por virus A	2	0/2
- Hepatitis por parvovirus	1	0/1
- Hepatitis secundaria a drogas	1	0/1
- Hepatitis idiopática	6	1/5
- Hepatitis autoinmune	2	0/2

THO: Trasplante hepático ortotópico

\*Pacientes con carcinoma hepatocelular concomitante

CN: Complicación neurológica

SCN: Sin complicación neurológica

factor independiente de riesgo para presentar una CN, los que presentaron una CN tenían una mediana de 53 años [16-65], y los que no la presentaron, una mediana de 51 años [15-71].

Los diagnósticos por los cuales se indicó el THO fueron similares entre el grupo de pacientes que presentó CN y en los que no las presentaron. Destaca que sólo uno de los pacientes con CN tenía Child A al momento de THO, 12 Child B y 8 Child C.

La distribución de las CN se muestra en la Tabla 3. La CN más frecuente fue la toxicidad por drogas inmunosupresoras, que ocurrió en 9 casos (39,1%). De éstos, cuatro pacientes presentaron un síndrome confusional secundario a ciclosporina, uno sopor y cuatro convulsiones, dos secundarios a ciclosporina y dos a tacrolimus. En promedio, el compromiso de conciencia en estos pacientes se presentó al decimosegundo día postoperatorio (Tabla 4). En todos se realizó una neuroimagen de encéfalo; en 2 de los pacientes

que presentaron convulsiones, la resonancia magnética (RM) mostró lesiones hiperintensas córtico-subcorticales bilaterales posteriores, compatibles con un síndrome de hiperperfusión cerebral. Los pacientes evolucionaron favorablemente con la suspensión del inmunosupresor y su reemplazo por otro.

De los 7 pacientes que utilizaron ciclosporina y desarrollaron una CN, 6 fueron evaluados con  $C_0$  y 1 con  $C_2$ . El promedio de  $C_0$  al momento que los pacientes presentaron toxicidad por ciclosporina fue 363 ng/ml [220-630]. En cambio, los niveles de quienes no las desarrollaron fue 250 ng/ml [70-350], este último valor fue determinado en base al día promedio en que el primer grupo presentó complicaciones. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,02$ ). Posterior a la incorporación de la medición de niveles  $C_2$ , sólo un paciente presentó un síndrome confusional agudo, con niveles  $C_2$  de 915 ng/ml.

**Tabla 2. Pacientes sometidos a un THO que presentaron complicación neurológica**

N°	Sexo	Edad	Indicación	Diagnóstico	Complicación neurológica	Pje.	CTP	Día CN	Alta
1	F	51	Electiva	Cirrosis biliar primaria	Sopor por ciclosporina	10	C	4	V
2	M	27	Electiva	Hepatitis autoinmune	Aspergilosis encefálica	13	C	30	F
3	M	49	Electiva	Hemocromatosis	SC por ciclosporina	11	C	17	V
4	F	28	Electiva	Hepatitis autoinmune	Convulsiones por ciclosporina	8	B	7	V
5	M	38	Electiva	Hepatitis por virus C	Convulsiones por ciclosporina	9	B	17	V
6	M	53	Electiva	DHCr por alcohol	Hemorragia encefálica masiva	9	B	8	F
7	M	51	Electiva	DHCr criptogénico	Mielinolisis pontina	9	B	4	V
8	M	61	Electiva	Hemocromatosis	SC por ciclosporina	9	B	15	V
9	F	23	Urgencia	Hepatitis idiopática	SC, aspergilosis encefálica	-	-	5, 21	F
10	F	51	Urgencia	DHCr por alcohol	Hemorragia encefálica, convulsión	12	C	5	V
11	M	58	Electiva	Hemocromatosis	Hemorragia encefálica masiva	9	B	18	F
12	M	16	Electiva	Niemann Pick tipo B	Síndrome de hiperperfusión cerebral	8	C	4	V
13	M	55	Electivo	NASH	Neuropatía cubital compresiva	8	C	15	V
14	F	59	Electivo	NASH	Neuropatía peronea compresiva	9	C	17	V
15	M	59	Electivo	DHCr criptogénico	Mielinolisis pontina	11	C	12	V
16	F	66	Electivo	Cirrosis biliar primaria	Neuralgia post-herpética	9	B	90	V
17	M	62	Electivo	NASH	SC por ciclosporina	11	C	6	V
18	F	59	Electivo	DHCr criptogénico	Mucormicosis encefálica	6	A	60	V
19	M	62	Electivo	Hepatitis por virus C	Mielinolisis pontina	11	C	13	V
20	F	49	Urgencia	DHCr criptogénico	Polineuropatía del paciente crítico	-	-	10	F
21	F	64	Electivo	Hepatocarcinoma	Polineuropatía de fibra fina	7	B	30	V
22	F	28	Electivo	Hepatitis autoinmune	Síndrome de hiperperfusión cerebral	9	B	20	V
23	M	60	Electivo	NASH	Mielinolisis pontina	12	C	35	V

THO: Trasplante hepático ortotópico

DHCr: Daño hepático crónico

NASH: Esteatohepatitis no alcohólica

Pje: Puntaje de Child-Turcotte-Pugh al momento del trasplante hepático ortotópico

CTP: Categoría según puntaje de Child-Turcotte-Pugh

CN: Complicación neurológica

SC: Síndrome confusional

V: Vivo

F: Fallecido

Complicaciones cerebrovasculares se presentaron en 3 casos (13%): dos pacientes con una hemorragia encefálica masiva e hipertensión intracraneana secundaria y una paciente con una hemorragia encefálica de 6 ml. Los dos pacientes con hemorragia masiva fallecieron. El primero presentó la hemorragia al octavo día del trasplante, se encontraba normotenso, el recuento plaquetario era 35.000/mm<sup>3</sup>, el INR 1,8 y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) 28 s. El paciente recibía aspirina (100 mg/día) debido a una trombosis portal pretrasplante.

El segundo paciente presentó coma de inicio súbito al decimotercero día postoperatorio (Figura 1). El paciente se encontraba normotenso, el recuento plaquetario era 40.000/mm<sup>3</sup>, el INR 1,3 y el TTPA 23,9 s. El paciente recibía aspirina (100 mg/día) debido a una anastomosis arterial compleja.

La tercera paciente presentó una hemiparesia e hipoestesia izquierda asociada a crisis convulsiva parcial simple al quinto día del trasplante, también se encontraba normotenso, tenía un recuento plaquetario de 35.000/mm<sup>3</sup>, INR 1,1 y TTPA 25,1 s. Se recuperó sin secuelas.

**Tabla 3. Clasificación de las complicaciones neurológicas**

Complicación neurológica	Pacientes (n)
Efecto secundario a drogas	9
– <i>Delirium</i>	4
– Convulsiones	4
– Sopor	1
Enfermedad cerebrovascular	3
– Hemorragia intracerebral masiva	2 <sup>†</sup>
– Hemorragia intracerebral pequeña	1*
Infecciones SNC	3
– aspergilosis encefálica	2 <sup>†</sup>
– mucormicosis	1
Mielinolisis pontica	4
Lesión de SNP	5
– Neuralgia post herpética	1
– Neuropatía compresiva	2
– Polineuropatía de fibra fina	1
– Polineuropatía paciente crítico	1 <sup>†</sup>

<sup>†</sup>Fallecidos

\*Paciente con convulsiones concomitantes

SNC: Sistema nervioso central

SNP: Sistema nervioso periférico

**Tabla 4. Promedio de días en que se presentaron las complicaciones neurológicas**

Tipo complicación	Día postoperatorio
Secundario a drogas	12
– <i>Delirium</i>	10
– Convulsiones	12
Enfermedad cerebrovascular	10
Infección SNC	37
Mielinolisis pontina	16

SNC: Sistema nervioso central

Los 3 pacientes que presentaron una hemorragia encefálica se encontraban en tratamiento inmunosupresor con micofenolato en dosis alta para retardar la introducción de ciclosporina, pues tenían factores de riesgo para desarrollar insuficiencia renal. El resto de los pacientes que recibieron micofenolato y que no tuvieron hemorragia encefálica tenía recuento plaquetario mayor de 60.000/mm<sup>3</sup>.

Infecciones del SNC se presentaron en 3 pacientes (13%), 2 aspergilosis encefálica y 1 mucormicosis encefálica. Las primeras se diagnosticaron a los 30 y 21 días postrasplante. Uno de estos pacientes presentó además, al quinto día, un síndrome confusional transitorio por ciclosporina. Ambos fallecieron debido a la aspergilosis (Figura 2). El tercer paciente desarrolló una mucormicosis encefálica de origen rinosinusal, las manifestaciones clínicas se iniciaron



Figura 1. Tomografía computarizada de encéfalo. Hemorragia talámica izquierda masiva con invasión intraventricular.

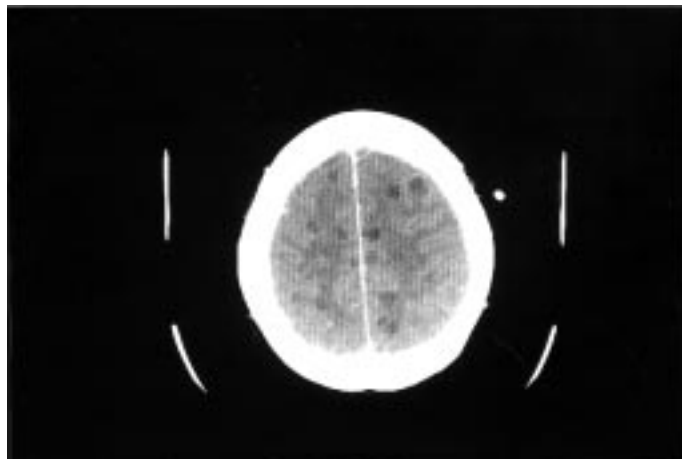


Figura 2. Tomografía computarizada de encéfalo sin contraste. Múltiples lesiones subcorticales hipodensas que corresponden a abscesos de aspergilosis.

aproximadamente 2 meses posterior al trasplante y el diagnóstico fue confirmado con biopsia rinosinusal. Se trató con anfotericina B liposomal, debridamiento rinofaríngeo y esfenoidotomía bilateral con buen resultado clínico.

Cuatro pacientes presentaron MP (17,4%), en tres se presentó como síndrome confusional, temblor de extremidades, disartria y dismetría, y en uno se manifestó como un estado epiléptico mioclónico. Uno de los pacientes tenía una hiponatremia de 121 mEq/L previo al trasplante, los otros tres tenían natremias normales y  $C_2$  dentro de

rango terapéutico. En todos los casos el diagnóstico fue por los hallazgos en la RM. El tratamiento consistió en la suspensión de ciclosporina, reemplazándola por tacrolimus y micofenolato. Uno de los pacientes requirió tratamiento anticonvulsivante con levetiracetam oral (1 g c/8 h), para el control de las crisis mioclónicas. Uno de los pacientes persistió con disartria leve e inestabilidad de la marcha, el resto se recuperó completamente.

Complicaciones del SNP se observaron en 5 pacientes (21,7%), 1 presentó una neuralgia secundaria a herpes zoster intercostal, 2 una neuro-

patía compresiva (uno cubital y otro peronea) y 1 una polineuropatía de fibra fina. Todos los pacientes se recuperaron satisfactoriamente. Un paciente presentó una polineuropatía del paciente crítico, que posteriormente falleció debido a una sobreinfección bacteriana y sepsis secundaria.

En total 5 pacientes con complicaciones neurológicas fallecieron (22%): 2 debido a una hemorragia encefálica masiva, 2 por aspergilosis encefálica y 1 con polineuropatía del paciente crítico. La mortalidad de los pacientes que no desarrollaron una CN fue 16%.

La mediana de los días de hospitalización en los pacientes con CN fue 22 días [15-89], mientras que en los que no desarrollaron una CN fue 13 días [2-78].

#### DISCUSIÓN

Las CN de los trasplantes se dividen en dos grandes categorías: las comunes a todo tipo de trasplante, principalmente secundarias a tratamiento inmunosupresor y las específicas de cada trasplante, por la patología subyacente o por fenómenos de la técnica del trasplante. Con relación a los THO, las CN específicas incluyen: encefalopatía, enfermedad cerebrovascular, convulsiones, infecciones del SNC, MP y lesión de nervios periféricos<sup>10,11</sup>.

La incidencia de las CN en nuestra serie fue 30,3% (23 pacientes). Otras series, con un mayor número de pacientes reportan porcentajes que varían entre 24% y 33% (12-17). Una serie chilena presenta cifras de CN de 20%<sup>18</sup>.

Se ha descrito que un buen predictor de CN posterior a un THO es la severidad de la insuficiencia hepática previa a la intervención, señalando que la encefalopatía hepática es el factor más determinante<sup>19</sup> y que revierte posterior al THO<sup>20</sup>. En nuestra serie observamos que la mayoría de los pacientes que desarrollaron una CN tenía una insuficiencia hepática moderada o avanzada (Child B o C).

Se reportan series en que el uso de ciclosporina se asocia a una CN en 15% a 40% de los pacientes<sup>21,22</sup>. Las más frecuentemente descritas son: convulsiones, compromiso de conciencia y temblor. En nuestro grupo, la neurotoxicidad por ciclosporina correspondió a 30,4% de las CN.

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones plasmáticas de ciclosporina de los pacientes que presentaron esta CN y la de los que no ( $p = 0,02$ ). Algunos estudios sostienen que la aparición de neurotoxicidad por ciclosporina es más frecuente con niveles plasmáticos elevados, aunque se puede presentar dentro de un amplio rango terapéutico<sup>22,23</sup>. La neurotoxicidad es reversible al retirar o disminuir la dosis del fármaco<sup>22,23</sup>. Observamos una significativa disminución de neurotoxicidad al incorporar  $C_2$  para la monitorización de los niveles de ciclosporina, lo que concuerda con la experiencia de otros centros que describen una disminución en la incidencia de rechazo y de toxicidad al utilizar esta técnica de medición<sup>24,25</sup>.

De los pacientes trasplantados, dos (2,6%) presentaron un síndrome de hiperperfusión cerebral, manifestada por convulsiones. En series internacionales se describen incidencias de hasta 5%<sup>7,16,26-28</sup>. Este síndrome consiste en un cuadro reversible de cefalea, alteraciones visuales, somnolencia y convulsiones, asociado a leucoencefalopatía, la que se localiza predominantemente en los lóbulos occipitales en las neuroimágenes<sup>29</sup>. Su patogenia se ha asociado a terapia inmunosupresora con ciclosporina y tacrolimus, encefalopatía hipertensiva y eclampsia<sup>29-33</sup>.

La enfermedad cerebrovascular representa 4% de las complicaciones en pacientes con THO<sup>26-28,34</sup>, lo que corresponde a 14% de las CN<sup>14</sup>. Los resultados de nuestra serie coinciden con estos datos.

Los 3 pacientes que desarrollaron una hemorragia encefálica estaban siendo tratados con micofenolato y tenían, al momento de la CN, un recuento plaquetario igual o inferior a 40.000/mm<sup>3</sup>. Ambos pacientes con hemorragias masivas y que fallecieron estaban recibiendo antiagregantes plaquetarios. No hemos encontrado evidencia de trombocitopenia secundaria al uso de micofenolato. Si bien nuestros pacientes presentaban pruebas de coagulación normal al momento de la CN, se ha reportado que la coagulopatía es la principal causa de hemorragia intracranéa en estos pacientes<sup>35</sup>.

Las infecciones del SNC se presentan habitualmente después del primer mes del THO, siendo el mayor riesgo entre el 1° y 6° mes, en este periodo predominan dos tipos de infecciones: virales (citomegalovirus y virus de Epstein Barr) y por organismos oportunistas (*Listeria monocytogenes*,

*Aspergillus fumigatus* y *Nocardia asteroides*)<sup>10,36</sup>. En una serie intrahospitalaria, la incidencia de infecciones del SNC fue 1%<sup>14</sup>. Otras series describen hasta 5%<sup>15,16,34,37</sup>. En la mayoría de estos casos (73%) se documenta una infección pulmonar concomitante por el mismo agente patógeno<sup>38</sup>. En nuestra serie se registraron dos casos de aspergilosis encefálica asociado a compromiso pulmonar. Ambos pacientes fallecieron.

Una serie de 50 pacientes fallecidos posterior a THO fueron sometidos a estudio neuropatológico, cinco tenían MP que no fue diagnosticada previamente<sup>39</sup>. No se observó una correlación directa entre cambios bruscos de la concentración de sodio plasmático y la aparición de MP<sup>39</sup>. Yu et al comunicaron una incidencia de MP de 3,5%, encontrando en algunos casos una hiponatremia previa al THO<sup>40</sup>. En nuestra serie tuvimos cuatro pacientes con MP, todos se recuperaron. Esto se puede explicar por el diagnóstico precoz, al cual estábamos sensibilizados, así como a la posibilidad de realizar una RM de encéfalo que confirmaba el diagnóstico. Esto nos llevó a realizar un tratamiento precoz consistente en un manejo prolijo de la natremia y disminución o cambio del inmunosupresor.

Las complicaciones del SNP y su incidencia en pacientes con THO varían ampliamente en la literatura<sup>11,14,21</sup>. De nuestros pacientes, 21,7% presentó una complicación del SNP. Se reporta que hasta 10% de los pacientes sometidos a un THO presentan lesiones compresivas de nervios periféricos, el nervio cubital es el más frecuente-

mente comprometido<sup>41</sup>. Dentro de las complicaciones neuromusculares asociadas a THO, también se describe la radiculopatía post-herpes zoster y la tetraplejía secundaria a miopatía o neuropatía del paciente crítico<sup>43,44</sup>. Se describe una buena evolución en los sobrevivientes<sup>42</sup>.

Las CN se asocian a una mayor estadía hospitalaria, las series fluctúan entre 12 y 31 días<sup>12-14</sup>, similar a los 22 días de nuestra muestra. Por último, la mortalidad atribuible a una CN en series internacionales fluctúa entre 16,3% y 26,1%<sup>12,13,21</sup>, similar a 22% observado en nuestra serie. Si bien algunas series han encontrado una mayor mortalidad en los pacientes que desarrollan una CN<sup>15</sup>, otras no han encontrado diferencias<sup>13,23</sup>, como ocurre con nuestros pacientes.

#### CONCLUSIÓN

Las CN son una causa importante de morbimortalidad en paciente con un THO. En nuestra serie encontramos incidencias similares a estudios internacionales. El 30% desarrolló una CN, de éstos 22% falleció debido a la CN. La presencia de CN determinó una mayor estadía hospitalaria.

La pesquisa precoz y tratamiento oportuno de algunas CN puede disminuir la mortalidad como ocurrió en nuestros pacientes con encefalopatía por hiperperfusión, MP y mucormucosis. El uso de C<sub>2</sub> para la monitorización de los niveles de ciclosporina puede disminuir la incidencia de neurotoxicidad.

#### REFERENCIAS

1. STARZL TE, MARCHIORO TL, VON KAULLA K, HERMANN G, BRITAIN R, WADDELL W. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-76.
2. STARZL TE. The failed liver transplant trials. En Starzl T.E. ed.: *The puzzle people. Memoirs of a transplant surgeon*. Pittsburgh, U.S.: University of Pittsburgh Press, 1992; 96-105.
3. EASL: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver transplantation—June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; 4 (1 Suppl): 107S-110S.
4. BITRÁN E, CENITAGOYA G, ORELLANA H. Trasplante ortotópico del hígado, un caso de hepatoma. *Rev Hosp S Fco de Borja* 1969; 4: 96-8.
5. HEPP J, ZAROR M, RÍOS H, SUÁREZ L, FIGUEROA P, QUIROGA M, RODRÍGUEZ G. Perspectiva del trasplante hepático en Chile. *Rev Méd Chile* 1990; 118: 453-8.
6. MARTÍNEZ J. Implantación con técnica de Piggy-Back y anastomosis cavo-cava lateral en trasplante hepático ortotópico. Experiencia inicial en un Centro Universitario. *Rev Chil Cir* 2004; 56: 317-31.
7. STROUSE T. Neuropsychiatric Outcomes in Liver Transplantation. En: Busuttill R, Klintmalm G, ed. *Transplantation of the liver*. Philadelphia, Pennsylvania, U.S.: W.B. Saunders Company; 1996; 659-64.
8. MARTÍNEZ J, JARUFE N, CROVARI F, ALVAREZ S, ARRESE M, PÉREZ RM ET AL. Procura de hígado para trasplante hepático ortotópico. Comparación entre dos técnicas. *Rev Chil Cir* 2005; 57: 26-32.
9. PUGH RN, MURRAY-LYON I, DAWSON J, PIETRONI MC,



- WILLIAMS R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1974; 60: 646-9.
10. PATCHELL RA. Neurological complications of organ transplantation and immunosuppressive agents. En: Aminoff MJ ed. *Neurology and General Medicine*. New York. Churchill Livingstone; 2001; 763-75.
  11. PLESS M, ZIVKOVIC S. Neurologic complications of transplantation. *The Neurologist* 2002; 8: 107-20.
  12. SANER FH, GU Y, MINOUCHEHR S, ILKER K, FRUHAUF N, PAUL A ET AL. Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *J Neurol* 2006; 253: 612-17.
  13. SANER FH, SOTIROPOULOS GC, GU Y, PAUL A, RADTKE A, GENSICKE J ET AL. Severe neurological events following liver transplantation. *Arch Med Res* 2007; 38: 75-9.
  14. LEWIS MB, HOWDLE PD. Neurologic complications of liver transplantation in adults. *Neurology* 2003; 61: 1174-8.
  15. PUJOL A, GRAUS F, RIMOLA A, BELTRÁN J, GARCÍA-VALDECASAS JC, NAVASA M ET AL. Predictive factors of in-hospital CNS complications following liver transplantation. *Neurology* 1994; 44: 1226-30.
  16. ADAMS DH, PONSFORD S, GUNSON B, BOON A, HONIGBERGER L, WILLIAMS ET AL. Neurological complications following liver transplantation. *Lancet* 1987; 1: 949-51.
  17. GUARINO M, STRACCIARI A, PAZZAGLIA P, STERZI R, SANTILLI I, DONATO F, D'ALESSANDRO R. Neurological complications of liver transplantation. *J Neurol* 1996; 243: 137-42.
  18. HEPP J, RÍOS H, SUÁREZ L, ZAROR M, QUIROGA M, RODRIGUEZ G ET AL. Trasplante hepático en adultos: casuística de Clínica Alemana de Santiago. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 779-86.
  19. DHAR R, YOUNG GB, MAROTTA P. Perioperative neurological complications after liver transplantation are best predicted by pre-transplant hepatic encephalopathy. *Neurocrit Care* 2008; 8: 253-8.
  20. MATTAROZZI K, STRACCIARI A, VIGNATELLI L, D'ALESSANDRO R, MORELLI M, GUARINO M. Minimal hepatic encephalopathy longitudinal effects of liver transplantation. *Arch Neurol* 2004; 61: 242-7.
  21. KIM BS, LEE SG, HWANG S, PARK KM, KIM KH, AHN CS ET AL. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2007; 21: 544-7.
  22. GIJTENBEEK JM, VAN DEN BENT MJ, VECHT CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999; 246: 339-46.
  23. WIDDICKS EF, WIESNER RH, KROM RA. Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. *Neurology* 1995; 45: 1962-4.
  24. LEVY GA. Neoral C2 in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 3089-91.
  25. SANTOYO J, SUÁREZ MA, PÉREZ-DAGA JA, FERNÁNDEZ JL, RODRIGO J, JIMÉNEZ M. Efficacy of C2 monitoring of cyclosporine neoral in adult liver transplantation: a comparative study. *Transplant Proc* 2001; 33: 3096-7.
  26. VOGT DP, LEDERMAN RJ, CAREY WD, BROUGHAN TA. Neurologic complications of liver transplantation. *Transplantation* 1988; 45: 1057-61.
  27. MORENO E, GÓMEZ SR, GONZÁLEZ I, LOINAZ C, GARCÍA I, PÉREZ A ET AL. Neurologic complications in liver transplantation. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 25-31.
  28. STEIN DP, LEDERMAN RJ, VOGT DP, CAREY WD, BROUGHAN TA. Neurological complications following liver transplantation. *Ann Neurol* 1992; 31: 644-9.
  29. SANDOVAL P, RETAMAL E. Encefalopatías por hiperperfusión encefálica. *Cuadernos de Neurología* 2006; 5-26.
  30. NAKAMURA M, FUCHINOUE S, SATO S, HOSHINO T, SAWADA T, SAGESHIMA J ET AL. Clinical and radiological features of two cases of tacrolimus-related posterior leukoencephalopathy in living related liver transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 1477-8.
  31. HINCHEY J, CHAVES C, APPIGNANI B, BREEN J, PAO L, WANG A ET AL. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 949-50.
  32. FRUHAUF NR, KOEPPEN S, SANER FH, EGELHOF T, STRAVROU G, NADALIN S ET AL. Late onset of tacrolimus-related posterior leukoencephalopathy after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 983-5.
  33. LAVIGNE CM, SHRIER DA, KETKAR M, POWERS JM. Tacrolimus leukoencephalopathy: A neuropathologic confirmation. *Neurology* 2004; 63: 1132-3.
  34. MENEGAUX F, KEEFFE EB, ANDREWS BT, EGAWA H, MONGE H, CONCEPCION W ET AL. Neurological complications of liver transplantation in adult versus pediatric patients. *Transplantation* 1994; 58: 447-50.
  35. ESTOL CJ, PESSIN MS, MARTÍNEZ AJ. Cerebrovascular complications after orthotopic liver transplantation: a clinicopathologic study. *Neurology* 1991; 41: 815-9.
  36. CONTI DJ, RUBIN RH. Infection of the central nervous system in organ transplant recipients. *Neurol Clin* 1988; 6: 241-60.
  37. FERREIRO JA, ROBERT MA, TOWNSEND J, VINTER HV. Neuropathologic findings after liver transplantation. *Acta Neuropathol* 1992; 84: 1-14.
  38. EMMANOUILIDES C, HOLTZ, WINSTON D. Infections after liver transplantation. En: Busuttil R, Klintmalm G, ed. *Transplantation of the liver*. Philadelphia, Pennsylvania, U.S.: W.B. Saunders Company; 1996; 633-47.
  39. BOON AP, CAREY MP, ADAMS DH, BUCKELS J, MCMASTER P. Central pontine myelinolysis in liver transplantation. *J Clin Pathol* 1991; 44: 909-14.
  40. YU J, ZHENG S, LIANG T, SHEN Y, WANG W, KE Q. Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2540-3.
  41. CAMPPELLONE JV, LACOMIS D, GIULIANI MJ, KRAMER DJ. Mononeuropathies associated with liver transplantation. *Muscle Nerve* 1998; 21: 896-901.
  42. WIDDICKS EF, LITCHY WJ, WIESNER RH, KROM RA. Neuromuscular complications associated with liver transplantation. *Muscle Nerve* 1996; 19: 696-700.
  43. LATRONICO N, PELI E, BOTTERI M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 126-32.