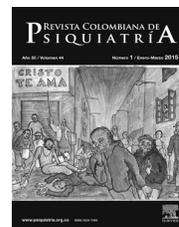




ELSEVIER

# REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



## Reporte de caso

# Síndromes afectivos en receptores de trasplante hepático: ¿neurotoxicidad mediada por inmunosupresores?



Diana Patricia Restrepo<sup>a,\*</sup> y Alejandra Tamayo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Médica Psiquiatra de Enlace, Docente Universidad CES, Estudiante de Maestría en Epidemiología Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Médica Psiquiatra, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 7 de abril de 2014

Aceptado el 13 de enero de 2015

On-line el 23 de mayo de 2015

#### Palabras clave:

Trasplante de hígado

Trastorno maniaco

Depresión

Conducta

Inmunosupresores

Síndromes de neurotoxicidad

### RESUMEN

**Introducción:** El inicio de síntomas afectivos y psicóticos en pacientes con hígado trasplantado plantea la necesidad de explorar las posibles etiologías de los síntomas mentales.

**Metodología:** Reporte de casos y revisión de la literatura

**Resultados:** Se presentan cuatro casos clínicos de pacientes llevados a trasplante hepático ortotópico que, en la fase temprana postrasplante, presentaron síntomas afectivos, ideas delirantes y agitación psicomotora, para lo cual necesitaron hospitalización psiquiátrica y tratamiento con psicofármacos. Tres de los pacientes tuvieron mejoría clínica y una paciente falleció por suicidio.

**Discusión:** La aparición de síntomas mentales en el periodo postrasplante abre la posibilidad de considerar el trastorno mental secundario a una condición orgánica de base.

**Conclusiones:** La reacción adversa a medicamentos puede explicar los trastornos mentales afectivos que aparecieron en estos cuatro casos reportados.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Affective syndromes in liver transplant recipients: ¿mediated neurotoxicity immunosuppressive?

#### ABSTRACT

**Introduction:** The onset of affective and psychotic in liver transplant patients symptoms, raises the need to explore the possible etiologies of mental symptoms.

**Methodology:** Case report and literature review.

**Results:** Four clinical cases of patients undergoing orthotopic liver transplantation, who in the early post transplant showed affective symptoms, delusions and psychomotor agitation for which they needed psychiatric hospitalization and treatment with psychotropic drugs are presented. Three of the patients had clinical improvement and one patient died by suicide.

#### Keywords:

Liver transplantation

Mania

Depression

Behavior

Immunosuppression

Neurotoxicity syndromes

\* Autora para correspondencia.

Correos electrónicos: dianarestrepobernal@gmail.com, rafalince@yahoo.com (D.P. Restrepo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.01.001>

0034-7450/© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

*Discussion:* The development of mental symptoms in the post-transplant period opens the possibility of considering the secondary organic mental disorder a basic condition.

*Conclusions:* The adverse drug reaction may explain affective mental disorders in these four cases were reported.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Dentro del grupo de pacientes trasplantados, los receptores de hígado tienen la mayor prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en los periodos previo y posterior al trasplante<sup>1</sup>. Los problemas más comunes pretrasplante son: encefalopatía, alteraciones motoras, insomnio y trastornos del ánimo<sup>2,3</sup>. Cuatro variables han sido identificadas con posibilidad de predecir alteración mental postrasplante: a) enfermedad hepática de origen alcohólico; b) enfermedad hepática de origen metabólico; c) ventilación mecánica pretrasplante, y d) *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) > 15. Los pacientes que presentan estos cuatro factores de riesgo tienen un riesgo de sufrir alteración mental postrasplante de hígado de un 78-90%, mientras que para el paciente que no tiene ninguno de esos factores el riesgo es de un 8-18%<sup>4</sup>. Otros factores asociados con síntomas neuropsiquiátricos postrasplante son: uso de medicamentos inmunosupresores, infección, coagulopatía, falla de otros órganos, hipomagnesemia, hipertensión, hiponatremia, hipocolesterolemia, hiperalbuminemia, embolia aérea del injerto, genotipo de isoenzimas P450 hipoactivas del donante y altas dosis de esteroides<sup>5,6</sup>.

La escala MELD es un sistema de puntuación para medir la gravedad de la enfermedad hepática crónica. Este sistema matemático utiliza los valores séricos de bilirrubina y creatinina y la razón internacional normalizada (INR) para predecir la supervivencia<sup>7</sup> de los pacientes y se calcula de la siguiente forma:  $MELD = 3,78 (\ln \text{bilirrubina en mg/dl}) + 11,2 (\ln INR) + 9,57 (\ln \text{creatinina en mg/dl}) + 6,43$ . La puntuación MELD se interpreta como porcentaje de mortalidad en los siguientes 3 meses, así: puntuación  $\geq 40$ , el 71,3% de mortalidad; 30-39 puntos, el 52,6%; 20-29 puntos, el 19,6%; 10-19 puntos, el 6,0%, y < 9 puntos, el 1,9%.

El objetivo de este reporte es presentar cuatro casos de pacientes que presentaron trastornos afectivos luego de recibir un trasplante hepático. Se analizan los factores asociados y las posibles explicaciones etiológicas.

## Metodología

Se presenta la información clínica de cuatro pacientes sometidos a trasplante hepático en quienes tuvieron inicio síntomas afectivos y psicóticos luego de la realización del injerto. Estos pacientes fueron identificados en el servicio de hospitalización de trasplantes de un hospital universitario de la ciudad de Medellín, donde se realizan entre 45 y 60 trasplantes hepáticos al año. Los cuatro casos fueron identificados en un periodo de

12 meses, y en ese mismo tiempo 52 pacientes se sometieron a trasplante de hígado.

Todos los pacientes tenían diagnóstico de cirrosis hepática, además se utilizó la puntuación de la clasificación Child-Pugh, que evalúa el pronóstico de la enfermedad hepática crónica. Esta puntuación tiene en consideración las concentraciones de bilirrubina total y albúmina sérica, tiempo de protrombina, ascitis y episodios de encefalopatía. Cada uno de estos parámetros se califica de 1 a 3 puntos (siendo 1 la menor puntuación cuando los parámetros son normales o levemente alterados y 3 cuando el parámetro está extremadamente anormal). De esta forma se obtiene una puntuación que se corresponde con tres estadios de la clasificación de Child-Pugh y a su vez determina la probabilidad de supervivencia de los pacientes en el siguiente año:

- Child-Pugh A: 5-6 puntos, sobrevida a 1 año, 100%.
- Child-Pugh B: 7-9 puntos, sobrevida a 1 año, 81%.
- Child-Pugh C: 10-15 puntos, sobrevida a 1 año, 45%.

Dentro del protocolo de trasplante hepático del hospital, se incluye la valoración por Psiquiatría de enlace previo al trasplante y apoyo a los casos que lo requieran en el postrasplante. Los cuatro pacientes que se presenta a continuación fueron evaluados antes del trasplante por una psiquiatra (DR), autora del artículo, con amplia experiencia en el trabajo con pacientes trasplantados.

En el periodo postrasplante y hospitalariamente, estos cuatro pacientes fueron evaluados por Psiquiatría de enlace por las alteraciones afectivas, psicóticas y conductuales que presentaban. Los diagnósticos psiquiátricos se realizaron mediante entrevista clínica no estructurada siguiendo criterios diagnósticos del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV-TR)<sup>8</sup>. Los pacientes fueron seguidos por Psiquiatría hasta la resolución de los síntomas o hasta la muerte por suicidio de una de las pacientes.

## Resultados

Se presenta a cuatro pacientes sometidos a trasplante hepático que en el postrasplante sufrieron síntomas afectivos y psicóticos que ameritaron manejo por Psiquiatría de enlace (tabla 1).

### Reporte de casos

#### Caso 1

Varón de 53 años con diagnóstico de cirrosis hepática tipo NASH (esteatohepatitis no alcohólica). Como parte del

**Tabla 1 – Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes**

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Edad (años)	53	56	38	50
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino
Escolaridad	Universitario	Básica secundaria	Tecnología	Básica secundaria
Clasificación Child-Pugh	C	C	C	B
Tipo de cirrosis	NASH	Hepatitis C	Alcohólica y déficit de alfa 1 antitripsina	Enfermedad de Wilson
Tiempo de espera trasplante en días	38	55	49	136
Tiempo en días UCI*	11	3	5	2
Antecedentes psiquiátricos	No	No	Ludopatía	Depresión
Historia familiar enfermedad mental	No	No	No	No
Abuso de drogas	No	Alcohol	Alcohol	No
Encefalopatías previas	No	No	No	Si
Deterioro cognitivo de base	No	No	No	No

\* Unidad de Cuidados Intensivos

protocolo de trasplante hepático del hospital, fue evaluado por Psiquiatría de enlace; se descartó psicopatología de base, como también antecedentes de enfermedad mental personal y familiar. El paciente recibió trasplante hepático, con reintervención quirúrgica inmediata por sangrado en la anastomosis de la arteria hepática. En el postoperatorio fue trasladado a Cuidados Intensivos, donde permaneció 10 días. Se le inició terapia inmunosupresora para evitar el rechazo del injerto con ciclosporina 500 mg/día, prednisolona 20 mg/día y mico-fenolato mofetilo 2 g/día. El tercer día postrasplante, se le observó desorientación espaciotemporal, hipoprosexia y agitación psicomotora. Se hizo diagnóstico de *delirium* y se inició tratamiento con haloperidol y midazolam. Los síntomas del *delirium* mejoraron y el paciente egresó de cuidados intensivos al décimo día postrasplante sin síntomas de *delirium*.

A los 14 días postrasplante, el paciente presentó inquietud motora, llanto fácil e insomnio, por lo cual se solicitó valoración por Psiquiatría. Psiquiatría de enlace encontró a un paciente consciente, orientado en persona, tiempo y espacio, con adecuada presentación personal, amable, colaborador con la entrevista, euproséxico, afecto hipertímico, lábil, con taquipsiquia, circunstancial, sin ideas delirantes ni depresivas. El paciente negaba trastornos sensorio-perceptivos y no se observó actitud alucinatoria. El paciente decía sentirse “muy feliz” y considerarse una persona “muy especial” por el trasplante que le habían realizado. No se observó alteración en la memoria ni en otras funciones cognitivas superiores. Su familia lo describió con desinhibición sexual y comportamiento “raro” y enfermería reportó insomnio e inquietud motora. Psiquiatría hizo el diagnóstico de trastorno del estado de ánimo con síntomas maniaco debido a uso de inmunosupresores; se inició tratamiento con quetiapina 200 mg/día y lorazepam 2 mg/noche. Se ordenó tomografía simple de cráneo, la cual fue normal. Los cirujanos de trasplante reportaron que el paciente, desde el punto de vista quirúrgico, evolucionaba satisfactoriamente y Hepatología describió la evolución del paciente como “exitosa”, excepto por el deterioro mental. No se evidenciaron alteraciones hidroelectrolíticas, metabólicas, hematológicas ni en la función hepática o renal concomitantes con los hallazgos psicopatológicos.

Con el inicio de los psicofármacos, el paciente comenzó a dormir mejor; 4 días después desapareció la desinhibición

sexual y comenzó a modularse mejor el afecto, desapareciendo progresivamente las ideas grandiosas; el día 20 postrasplante, el paciente se encontraba eutímico. El día 24 postrasplante el paciente fue dado de alta. El paciente siguió en citas de revisión por Psiquiatría de enlace. Los síntomas afectivos remitieron completamente y no reaparecieron durante los siguientes 3 años que el paciente tuvo seguimiento por Psiquiatría. Tres meses después del alta, el paciente refería somnolencia diurna excesiva, por lo cual se disminuyó la quetiapina a 100 mg en la noche, con mejoría del síntoma.

#### Caso 2

Varón de 56 años, con diagnóstico de cirrosis hepática secundaria a infección por virus de la hepatitis B. Como parte del protocolo de trasplante hepático del hospital, fue evaluado por Psiquiatría de enlace; se descartó psicopatología de base, como también antecedentes de enfermedad mental personales y familiares. El paciente recibió trasplante hepático y evolucionó satisfactoriamente, por lo cual fue dado de alta del hospital al octavo día postrasplante. El décimo día postrasplante, según la familia, el paciente inició con insomnio, inquietud motora e ideas grandiosas.

La familia lo llevó a consulta externa de Psiquiatría al día siguiente de iniciados los síntomas descritos. Al examen mental, se encontró un paciente consciente, orientado globalmente, disproséxico. Afecto hipertímico, disfórico; lenguaje altisonante, taquilálico, circunstancial con ideas grandiosas: “soy el hombre más rico del mundo”, “mi cabeza es como un computador que funciona mil veces más potente que toda la tecnología del mundo...”. Negaba trastornos sensorio-perceptivos y no se observaba actitud alucinatoria; nula introspección frente a la enfermedad mental; memoria conservada, sin déficit sensitivos ni motores, sin pares craneanos ni reflejos patológicos.

El paciente fue hospitalizado en unidad de psiquiatría con el diagnóstico de trastorno del estado de ánimo con síntomas maniaco debido a uso de inmunosupresores, y se inició tratamiento con olanzapina 20 mg/día y clonazepam 4 mg/día. Al segundo día de hospitalización, el paciente presentó intensa agitación psicomotora, por lo cual se suspendió la olanzapina y se inició haloperidol intravenoso 3 mg/8 h, con lo que se logró mejor control de la agitación psicomotora. Hepatología

decidió el cuarto día de hospitalización, cambiar ciclosporina por tacrolimus a pesar de que los títulos plasmáticos de ciclosporina se encontraban en rango terapéutico. No se demostraron alteraciones hematológicas, hidroelectrolíticas, infecciosas, renales ni hepáticas durante la hospitalización. El quinto día de hospitalización desapareció la agitación psicomotora, por lo que se suspendió el haloperidol y se inició dosis de quetiapina ascendentes hasta 300 mg/día. Las ideas grandiosas comenzaron a desestructurarse a partir del sexto día de hospitalización, con buena respuesta clínica y desaparición de la hipertimia. El décimo día de hospitalización el paciente fue dado de alta eutímico.

El paciente asistió a revisiones por Psiquiatría en los 2 meses siguientes al alta, en las que se evidenció que continuaba libre de síntomas mentales. Se continuó igual tratamiento con quetiapina 300 mg/día, con el que seguía el siguiente año postrasplante. Cada 4 meses lo evaluaba Psiquiatría y se comprobó que continuaba libre de síntomas mentales. Posteriormente no se tuvo nuevas valoraciones del paciente porque continuó en manejo por psiquiatría en su país de origen.

### Caso 3

Varón de 38 años, con antecedente de cirrosis hepática mixta (alcohólica y déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina). Como parte del protocolo de trasplante hepático del hospital, fue evaluado por Psiquiatría de enlace; se encontraron antecedentes de ludopatía y dependencia a alcohol. Ambas dependencias se iniciaron en la adolescencia y continuaron hasta los 36 años, cuando el paciente comenzó a presentar síntomas de cirrosis hepática, que requirieron hospitalizaciones frecuentes por ascitis grave; por decisión propia, suspendió la ingesta de licor y los juegos de azar. Para el momento del ingreso al protocolo de trasplante, el paciente llevaba 18 meses sin consumo de licor y sin actividades ludópatas.

Se le realizó trasplante hepático, sin complicaciones quirúrgicas ni médicas. Durante los primeros 5 días postrasplante, recibió bolos de 150 mg/día de metilprednisolona además de micofenolato mofetilo 1,5 mg/12 h y ciclosporina 200 mg/12 h. El paciente tuvo una evolución clínica satisfactoria y fue dado de alta del hospital el octavo día postrasplante.

Doce días después del trasplante, la familia reportó el inicio de insomnio y tristeza. El paciente fue llevado por consulta externa de Psiquiatría de enlace. Al examen mental, el paciente se encontraba consciente, orientado globalmente, euproséxico, con afecto hipotímico, poco resonante, con ideas de minusvalía y desesperanza frente al futuro. Se hizo diagnóstico de episodio depresivo mayor, se prescribió tratamiento con escitalopram 20 mg/día y se lo mandó a casa con cita de revisión a los 15 días, pero el paciente no asistió.

Siete semanas luego del trasplante, el paciente ingresó por el servicio de urgencias. Su familia lo llevó porque desde hacía 5 días presentaba insomnio, irritabilidad y comportamiento "extraño". Fue evaluado por un psiquiatra, que encontró en el examen mental a un paciente consciente, orientado globalmente, disproséxico; afecto hipertímico, disfórico, con ideas delirantes grandiosas: "es que Dios me dio el don de hacer caminar a los enfermos", "él me posee y a través de mis manos cura los enfermos"; con alucinaciones auditivas y visuales: "Dios me habló, yo lo veo, es una

experiencia muy bella...". Nula introspección frente a la enfermedad mental; memoria conservada, sin déficit sensitivos ni motores, sin pares craneanos, sin reflejos patológicos. Psiquiatría hizo el diagnóstico de trastorno del estado de ánimo con síntomas maníacos debido a uso de inmunosupresores e inició tratamiento con quetiapina 100 mg/día. Además recibía los medicamentos inmunosupresores para evitar el rechazo del injerto: micofenolato mofetilo 2,5 g/día, ciclosporina 300 mg/día y prednisolona 20 mg/día. Hepatología decidió cambiar la ciclosporina por sirolimus. El paciente es hospitalizado en planta de trasplantes. Lo primero que se observó es la mejoría del insomnio el segundo día de hospitalización y a partir del cuarto día, una mejor modulación del afecto, sin irritabilidad. Alrededor del séptimo día de hospitalización, el paciente se encontraba eutímico y las ideas delirantes grandiosas se empezaban a desestructurar progresivamente. El décimo día de hospitalización el paciente fue dado de alta con quetiapina 100 mg en la noche.

Ocho días tras el alta, el paciente asistió por consulta externa de Psiquiatría, donde no se observó psicopatología afectiva ni psicótica. Continuó en seguimiento de psiquiatría, libre de síntomas mentales, por lo cual se suspendió la quetiapina, y en los siguientes 12 meses no se observó reaparición de los síntomas.

### Caso 4

Mujer de 50 años, con diagnóstico de cirrosis hepática, secundaria a enfermedad de Wilson. En la evaluación psiquiátrica pretrasplante se identificaron antecedentes de depresión mayor diagnosticada 6 años antes y tratada farmacológicamente con fluoxetina 20 mg/día durante 3 años, con mejoría total de los síntomas. Para el momento del ingreso al protocolo de trasplante y en el momento del trasplante, la paciente se encontraba eutímica.

La paciente había sufrido antes del ingreso al protocolo de trasplantes tres episodios de encefalopatía hepática. El trasplante hepático se realizó sin complicaciones quirúrgicas ni médicas. En el postrasplante, comenzó a recibir tratamiento inmunosupresor con everolimus. Una semana después del trasplante, la paciente comenzó a presentar fluctuación en el nivel de conciencia, desorientación espaciotemporal y síntomas depresivos: tristeza y anhedonia. Se diagnosticó *delirium* y se inició tratamiento con quetiapina 75 mg/día, con respuesta clínica favorable y resolución de los síntomas de *delirium* al quinto día de tratamiento.

Una vez resuelto el *delirium*, la paciente continuó refiriendo ánimo depresivo, con aparición de ideas suicidas, alucinaciones auditivas e ideas delirantes de daño y perjuicio. Psiquiatría hizo el diagnóstico de trastorno del estado de ánimo con síntomas depresivos debido a uso de inmunosupresores, inició tratamiento con sertralina 75 mg e incrementó la dosis de quetiapina hasta 400 mg/día. La paciente permaneció 3 semanas hospitalizada, durante las cuales se observó mejoría parcial de los síntomas depresivos, con desestructuración de la ideación suicida. Se le dio el alta hospitalaria para continuar manejo ambulatorio con sertralina 75 mg/día y quetiapina 400 mg/noche. En las citas de psiquiatría ambulatorias, se observó persistencia de los síntomas depresivos. Tres meses después del trasplante la paciente se suicidó lanzándose por un balcón.

## Discusión y revisión de la literatura

Los pacientes reportados tienen en común el trasplante hepático por cirrosis, el uso de inmunosupresores, la aparición de síntomas afectivos y psicóticos en el postrasplante y la ausencia de hallazgos semiológicos o alteraciones de laboratorio o en imágenes diagnósticas que explicasen la psicopatología de inicio súbito.

En pacientes médicamente enfermos como los descritos, se debe considerar la posibilidad diagnóstica de *delirium* cuando se intenta explicar psicopatología *de novo*. Dos de los pacientes (casos 1 y 4) tuvieron *delirium* luego del trasplante, con resolución completa del síndrome. Los síntomas maníacos y depresivos que presentaron posteriormente no podían ser explicados por un nuevo episodio de *delirium* porque no se observó deterioro de la conciencia o la atención, que son los dos signos cardinales del *delirium*.

Luego de descartar *delirium*, se consideró la posibilidad de que estos síntomas afectivos fuesen el comienzo de una enfermedad mental primaria. Sin embargo, el más joven de los pacientes tenía 38 años y los 3 restantes estaban por encima de 50 años, lo cual está por fuera de los promedios de edad para inicio de enfermedad mental afectiva y orienta al clínico a buscar un origen secundario de los síntomas. El caso 4 era el único con antecedente de depresión, pero el episodio depresivo postrasplante de esta paciente fue grave, con síntomas psicóticos y pobre respuesta a los psicofármacos, lo cual diferenciaba este episodio del que había sufrido previamente.

Se consideró la posibilidad de que estos trastornos afectivos se explicaran mejor por una reacción adversa a medicamentos (RAM). Los anticalcineurínicos como la ciclosporina, el tacrolimus y el everolimus suprimen la inmunidad celular mediante el bloqueo de la proliferación de linfocitos T, reduciendo la expresión de interleucina (IL) 2<sup>9,10</sup>. Para lograr su efecto clínico, se unen a las inmunofilinas, proteínas con las que forman un complejo que inhibe la calcineurina.

La concentración de las inmunofilinas es mayor en el tejido cerebral que en el inmunitario, particularmente en córtex, hipocampo, ganglios basales y cerebelo<sup>11</sup>. Las inmunofilinas intervienen en procesos de depresión a largo plazo en el hipocampo, desensibilización de receptores de N-metil de aspartato (NMDA), liberación de neurotransmisores y regulación de la sintasa de óxido nítrico, entre otros procesos<sup>12</sup>.

Se ha estimado que entre el 18 y el 28% de los pacientes que reciben tratamiento con ciclosporina sufren alguna forma de efecto adverso neurotóxico con manifestaciones neuropsiquiátricas, como *delirium*, insomnio y trastornos de ansiedad y del humor<sup>13</sup>. Un 5% de los pacientes pueden sufrir síndromes más graves, como alteraciones del nivel de conciencia, psicosis y mutismo acinético<sup>14,15</sup>. Estos síntomas pueden aparecer meses o incluso años después de iniciado el tratamiento con ciclosporina<sup>16</sup> y pueden desaparecer en muchos casos al reducir la dosis o suspendiendo el tratamiento. De los casos reportados, a dos se les suspendió el tratamiento con ciclosporina y se les cambió por tacrolimus y everolimus, sin que se pueda asegurar que esto permitiera la remisión de los síntomas afectivos, puesto que simultáneamente se había iniciado tratamiento con psicofármacos.

Con el uso de la ciclosporina se han asociado cuadros psicóticos de tipo paranoico y alteraciones senso-perceptivas<sup>17</sup> y trastornos afectivos como manía y depresión<sup>18</sup>. Tres de los casos presentados tuvieron síntomas afectivos de características maníacas, que mejoraron clínicamente con el uso de quetiapina. El caso 4 fue el único con antecedente de depresión. Esta paciente presentó la psicopatología afectiva más grave y requirió las dosis más altas de quetiapina además de recibir sertralina, sin que esto evitara la muerte por suicidio. La neuroimagen de esta paciente evidenció múltiples infartos subcorticales antiguos y gliosis en los ganglios basales, secundarios a la enfermedad de Wilson. Estas alteraciones anatómicas podían hacerla más susceptible a los efectos neurotóxicos de los inmunosupresores.

Las RAM, entendidas como todo efecto producido por un medicamento cuando se administra en dosis terapéuticas, ha cobrado tal importancia en la actualidad que ha llegado a ser considerado por algunos como un importante problema de salud pública<sup>19</sup>. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos que se realizan por controlar estos eventos negativos asociados con la prescripción de medicamentos, en Estados Unidos entre el 2,9 y el 15,4% de los ingresos hospitalarios son justificados por RAM<sup>20</sup>.

Las RAM se pueden clasificar según el tiempo de aparición en: a) agudas, que ocurren durante los primeros 60 min tras la administración del medicamento (choque anafiláctico); b) subagudas, luego de la primera hora y dentro del primer día (*rash* maculopapular y enfermedad del suero), y c) tardía,  $\geq 2$  días (discinesias tardías). La clasificación de las RAM se puede hacer según la gravedad de los síntomas en: a) leves, las cuales son molestas pero no requieren cambio del tratamiento; b) moderadas que requieren cambio y/o adición de un nuevo tratamiento o continuar hospitalizado, y c) graves, cuando las RAM son incapacitantes y amenazan la vida<sup>21</sup>. Finalmente, las RAM se pueden clasificar por tipos: A, cuando la reacción es consecuencia de la acción farmacológica del medicamento, por lo que son reacciones dependientes de la dosis y previsible; B, reacciones raras y más graves que no están relacionadas con la dosis (en este grupo se incluyen las reacciones idiosincrásicas debidas a características específicas del paciente en algunos casos de tipo genético); C, que son crónicas y se producen tras una exposición prolongada al fármaco, como la nefropatía por analgésicos, y D, que se producen tiempo después de la exposición al fármaco, que puede ser ocasional y no continua, como por ejemplo en las reacciones de teratogenia y carcinogénesis<sup>22</sup>.

En 1965, Austin Bradford Hill<sup>23</sup> postuló los criterios para establecer si una asociación es o no de tipo causal. A continuación se utilizan estos criterios para determinar si los trastornos mentales de los pacientes reportados pueden corresponder a una RAM por neurotoxicidad.

### Fuerza de asociación

Es más probable que sea causal una asociación fuerte que una asociación débil. En epidemiología, un riesgo relativo  $< 2$  indica una asociación débil, en tanto que una asociación  $> 3$  es una asociación fuerte. Hasta el momento, la literatura científica que vincula la aparición de síntomas psiquiátricos, trasplante de órganos sólidos (corazón, hígado, riñón,

páncreas) y uso de inmunosupresores es del tipo reporte de caso o serie de casos, por lo que la fuerza de asociación aún no se ha determinado, lo que plantea la necesidad de realizar estudios que permitan determinar la fuerza de esta asociación.

Las únicas medidas epidemiológicas halladas en este reporte de casos se relacionan con el incremento en la mortalidad postrasplante y los síntomas depresivos (*hazard ratio* [HR] = 1,22); mayor mortalidad postrasplante y síntomas depresivos postrasplante sin antecedente de depresión (HR = 1,56)<sup>24,25</sup>. No se cumple este criterio.

### Consistencia de la asociación

Observaciones repetidas de una asociación en poblaciones diferentes y circunstancias diferentes provee información adicional que apoya la asociación causal, si bien la falta de consistencia no anula la posibilidad de asociación porque algunos efectos pueden producirse solo en ciertas circunstancias.

Desde la introducción de los anticalcineurínicos para la inmunosupresión de los pacientes trasplantados, el rechazo de los injertos ha disminuido drásticamente; sin embargo, el tratamiento con anticalcineurínicos se ha asociado con complicaciones neuropsiquiátricas<sup>26</sup> como ansiedad y depresión<sup>27,28</sup>, psicosis<sup>16</sup>, manía<sup>29</sup> y catatonia<sup>30</sup>.

### Especificidad de la asociación

Esto significa que, para una causa específica, existe un efecto específico. El tratamiento con anticalcineurínicos en pacientes trasplantados se ha asociado específicamente con trastornos mentales afectivos y psicóticos, similares a los casos reportados<sup>31,32</sup>.

### Asociación temporal

“La causa siempre precede al efecto.” Este es el criterio que mejor se cumple en los cuatro casos reportados. Todos los pacientes llegaron al trasplante eutímicos y en el periodo postrasplante, luego del inicio de los inmunosupresores, aparecieron los síntomas afectivos.

### Gradiente biológico

Un gradiente biológico significa que, a mayor dosis de inmunosupresor, mayor posibilidad de aparición de síntomas mentales. Este criterio no se cumple, pues no se probaron diferentes dosis de inmunosupresores, y en ninguno de ellos la concentración plasmática estuvo fuera de rango terapéutico. Si embargo, algún reporte de caso asocia la dosis de tacrolimus con psicosis<sup>33,34</sup>.

### Plausibilidad biológica

La plausibilidad biológica de una hipótesis implica no contradecir principios o teorías biológicas que previamente se han demostrado.

La información científica actualmente disponible, si bien escasa y lejos de ser concluyente, aporta evidencia de que los

inmunosupresores, posiblemente a través del bloqueo de la calcineurina que regula el disparo neuronal de la amígdala, permite la aparición de trastornos afectivos<sup>35,36</sup>. Además, el trastorno bipolar se ha asociado con polimorfismos de la subunidad catalítica de la calmodulina<sup>37</sup>.

### Coherencia

Cualquier interpretación causa-efecto no debe colocar en conflicto la historia y la biología natural de la enfermedad. Los hallazgos psicopatológicos aquí reportados son coherentes con los casos reportados de síntomas maníacos, depresivos y psicóticos en pacientes trasplantados que recibían tratamiento con inmunosupresores<sup>38,39</sup>.

### Analogía

Una analogía muestra concordancia con otras situaciones similares. Está bien establecido que algunos medicamentos pueden generar síntomas y trastornos psiquiátricos. Entre estos medicamentos se destacan los esteroides<sup>40,41</sup>, el interferón alfa<sup>42,43</sup> y el aciclovir<sup>44</sup>.

Finalmente, al analizar la hipótesis de que los trastornos afectivos de los pacientes reportados fueron secundarios al uso de inmunosupresores, observamos que esta hipótesis cumple cinco de los ocho criterios de causalidad de Bradford Hill: consistencia de la asociación, temporalidad, plausibilidad biológica, coherencia científica y analogía. Las RAM neurotóxicas que presentaron estos pacientes fueron tardías, graves y del tipo B.

## Conclusiones

Los trastornos afectivos en estos pacientes trasplantados hepáticos fueron probablemente de tipo secundario al uso de inmunosupresores.

## BIBLIOGRAFÍA

- Craven J, Rodin G. Introduction. En: Craven J, Rodin G, editores. *Psychiatric aspects of organ transplantation*. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 1-5.
- Trzepacz PT, Brenner R, Van Thiel D. A psychiatric study of 247 liver transplant candidates. *Psychosomatics*. 1989;30:147-53.
- Lee YJ, Lee SG, Kwon TW, Park KM, Kim SC, Min PC. Neurologic complications after orthotopic liver transplantation including central pontine myelinolysis. *Transplant Proc*. 1996;28:1674-5.
- Kanwal F, Chen D, Ting L, Gornbein J, Saab S, Durazo F, et al. A model to predict the development of mental status changes of unclear cause after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2002;9:1312-9.
- Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transplant*. 2000;13:313-26.
- Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transplant Int*. 2009;22:269-78.
- Vargas V, Ortiz M. Modelos pronósticos en la cirrosis hepática. El modelo MELD. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:257-9.
- Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders. 4.ª ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000.

9. Keicho N, Sawado S, Kitamura K, Yotsumoto H, Takaku F. Effects of an immunosuppressor, FK506, on IL-1 production by human macrophages and a macrophage-like cell line, U937. *Cell Immunol.* 1991;132:285-94.
10. Andersson J, Nagy S, Groth CG, Andersson U. Effects of FK506 and cyclosporine A on cytokine production. *Studies in vitro at a single-cell level.* *Immunology.* 1992;75:136-42.
11. Dawson TM, Steiner JP, Lyons WE, Fotuhi M, Blue M, Snyder SH. The immunophilins, FK506 binding protein and cyclophilin, are discretely localized in the brain: relationship to calcineurin. *Neuroscience.* 1994;62:569-80.
12. Udina E, Navarro X. Las inmunofilinas: agentes neuroprotectores y promotores de la regeneración neural. *Neurología.* 2002;17:200-13.
13. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transplant.* 2000;13:313-26.
14. Lee YJ, Lee SG, Kwon TW, Park AM, Kim SC, Min PC. Neurological complications after liver transplantation including central pontine myelinolysis. *Transplant Proc.* 1996;28:1674-5.
15. Strouse TB. Neuropsychiatric outcomes in liver transplantation. En: Busuttill RW, Klintmal M, editores. *Transplantation of the liver.* Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 659-64.
16. Soria V. Trastornos neuropsiquiátricos asociados con el uso de ciclosporina en pacientes trasplantados. *Psiqu Biol.* 2002;9:158-63.
17. Tripathi A, Panzer MJ. Cyclosporine psychosis. *Psychosomatics.* 1993;34:101-2.
18. Strouse TB, El-Saden SM, Glaser N, Bonds C, Ayars N, Busuttill RW. Immunosuppressant neurotoxicity in liver transplant recipients: clinical challenges for the consultation liaison psychiatrist. *Psychosomatics.* 1998;39:124-33.
19. Carvajal A, Martin ALH. Reacciones adversas a medicamentos. *Farmacología clínica y terapéutica médica.* Madrid: McGraw-Hill; 2004. p. 33-46.
20. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329:15.
21. Calis KA, et al. Clinical analysis of adverse drug reactions. En: *Principles of clinical pharmacology.* 2.a ed. 389-402.
22. Carvajal A, Martin ALH. Reacciones adversas a medicamentos. En: *Farmacología clínica y terapéutica médica.* Madrid: McGraw-Hill; 2004. p. 33-46.
23. Hill AB. The environment and disease; association or causation. *Proc Royal Soc Med.* 1965;58:295-330.
24. Rogal SS, Landsittel D, Surman O, Chung RT, Tutherford A. Pretransplant depression, antidepressant use, and outcomes of orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17:251.
25. DiMartini A, Dew MA, Chaiffetz D, Fitzgerald MG, Devera ME, Fontes P. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplantation for alcoholic liver disease predicts long-term survival. *Am J Transplant.* 2011;11:1287.
26. Beresford TP. Neuropsychiatric complications of liver and other solid organ transplantation. *Liver Transplant.* 2001;7 Suppl:36-45.
27. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 1979;2:1033-6.
28. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet.* 1978;2:1323-7.
29. Zhao CZ, Erickson J, Dalmau J. Clinical reasoning: Agitation and psychosis in a patient after renal transplantation. *Neurology.* 2012;79:e41-4.
30. Chopra A, Das P, Rai Abhishek R, Sharone P, Li X, Huston J, et al. Catatonia as a manifestation of tacrolimus-induced neurotoxicity in organ transplant patients: a case series. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34(209):e9-11.
31. Bersani G, Marino P, Baleriani G, Cuoco V, Zitelli C, Melcore C, et al. Manic-like psychosis associated with elevated trough tacrolimus blood concentrations 17 years after kidney transplant. *Case Rep Psychiatry.* 2013;926395.
32. Telarovic S, Telarovic S, Mihanovic M. Cyclosporine-induced depressive psychosis in a liver transplant patient: a case report. *Lijec Vjesn.* 2007;129:74-6.
33. Corruble E, Buhl C, Esposito D, Schuster JP, Chouinard VA, Hardy P, et al. Psychosis associated with elevated trough tacrolimus blood concentrations after combined kidney-pancreas transplant. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9:493-4.
34. Krishna N, Chiappelli Fischer B, Knight S. Tacrolimus-induced paranoid delusions and fugue-like state. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35:327.
35. Bahi A, Mineur YS, Picciotto MR. Blockade of protein phosphatase 2 B activity in the amigdala increases anxiety-and depression-like behaviors in mice. *Biol Psychiatry.* 2009;66:1139-46.
36. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry.* 2001;6:13-34.
37. Mathieu F, Miot S, Etain B, El Khoury MA, Chevalier F, Bellivier F, et al. Association between the PPP3CC gene, coding for the calcineurin gamma catalytic subunit, and bipolar disorder. *Behav Brain Funct.* 2008;4:2.
38. Goforth HW, Shiry KG. Electroconvulsive therapy for severe major depressive disorder after orthotopic liver transplantation. *Psychosomatics.* 2008;49:271-2.
39. Chiu NM. Three index series of electroconvulsive therapy for psychotic depression after orthotopic liver transplantation. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33:1282-3.
40. Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. *J Affect Disord.* 1983;5:319.
41. Brown ES. An epidemiological approach to "steroid psychosis". *Am J Psychiatry.* 2012;169:447.
42. Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry.* 2003;65:708-14.
43. Canstant A, Castera L, Dantzer R, Couzigou P, De Ledinghen V, Demontes-Mainard J, Henry C. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: Evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1050-7.
44. Jayaram N, Rao NP, Venkatasubramanian G, Sanmuganthan S, Rishikesh VB, Varambally S, et al. Acyclovir in bipolar disorder: a mismatched combination. *Indian J Psychol Med.* 2011;33:208-9.