

# Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia

Información para profesionales de la salud

## Tacrolimus y neurotoxicidad

**Tacrolimus**, un potente inmunosupresor ampliamente utilizado en la profilaxis del rechazo en trasplantes de diversos órganos, sigue planteando un desafío en el ámbito clínico debido a sus posibles efectos a nivel neurológico (1). En la literatura médica se han documentado diversas reacciones neurológicas asociadas con tacrolimus, los cuales pueden ser encontrados en su ficha técnica.

**Estos eventos neurológicos incluyen: cefalea, insomnio, temblores, confusión, pesadillas, convulsiones, parestesias, entre otros** (2,3). Su presencia resalta la importancia de una monitorización cuidadosa en los pacientes tratados con tacrolimus y una comprensión profunda de su perfil de seguridad y efectos secundarios. Si bien los efectos neurotóxicos pueden abordarse mediante la reducción de la dosis, este manejo puede ser contraproducente, al provocar un potencial rechazo del aloinjerto. Asimismo, se tienen reportes de daño permanente incluso después de la suspensión del tratamiento inmunosupresor (3).

Dentro de todos los tipos de trasplante, el de hígado destaca como un procedimiento que conlleva un riesgo considerable de **neurotoxicidad temprana**, principalmente debido al **uso de tacrolimus y otros inhibidores de calcineurina (ICN)**. Ante esta evidencia, un estudio realizado a través de una cohorte retrospectiva, examinó a 338 pacientes sometidos a trasplantes hepáticos y tratados con tacrolimus.

De los 338 pacientes incluidos en el estudio, se identificaron diversos síntomas neurológicos dentro de las primeras **2 semanas posteriores** a la inmunosupresión tras el trasplante de hígado. En este período temprano, los eventos destacados fueron: **convulsiones (4 pacientes, 1.18%), agitación (2 pacientes, 0.59%), psicosis (2 pacientes, 0.59%) y confusión (1 paciente, 0.30%)**. Asimismo, durante el período total de seguimiento del estudio, que abarcó 14 años, se encontró los siguientes eventos neurológicos: convulsiones (30 pacientes, 8.88%), agitación (15 pacientes, 4.44%), psicosis (13 pacientes, 3.85%) y confusión (8 pacientes, 2.37%).

Se registraron, además, otras manifestaciones de neurotoxicidad en proporciones menores como temblores, coma, contracciones, cambios de comportamiento y disminución del nivel de conciencia.

Durante estos episodios neurológicos, aproximadamente el 60% de los pacientes afectados requirieron un cambio en el tratamiento, optando por el uso de ciclosporina. El 19% experimentó una reducción en la dosis de tacrolimus, mientras que un 4.7% tuvo que suspender el tratamiento, el resto de los pacientes no necesitaron ningún ajuste en su terapia inmunosupresora. Además, el estudio identificó factores asociados con el riesgo de desarrollar encefalopatía crónica inespecífica inducida por el uso de inmunosupresores. Entre estos factores, se encontró que únicamente el nivel de sodio en sangre mostró una asociación significativa con el desarrollo de esta condición. Además, se destacó la relación entre ciertos medicamentos neurotóxicos y la aparición de neurotoxicidad inducida por tacrolimus, como los carbapenémicos, midazolam, linezolid, propofol, haloperidol, lorazepam, risperidona y olanzapina (4).

Una revisión reciente de la literatura señala que, si bien se reconoce desde hace tiempo la existencia de efectos neurológicos inducidos por el tacrolimus, persiste una carencia significativa de evidencia en cuanto a su manejo clínico (5). Aunque se han identificado algunos factores de riesgo, como niveles altos de sodio en sangre y la interacción con ciertos medicamentos como ritonavir, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, entre otros (2).

Recordamos a los profesionales de salud que, ante cualquier sospecha de reacción adversa a medicamentos, deben notificarlo al **Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial o al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud** (CRI-EsSalud) a través del link <https://n9.cl/q4hby> con el fin de contribuir a la vigilancia del desempeño de los medicamentos en nuestra población, lo que conducirá a un tratamiento seguro y eficaz.

N° 12 - 2024



**Promover** el monitoreo cuidadoso de los pacientes que reciben este tratamiento. Se debe prestar especial atención a la presencia de síntomas como convulsiones, agitación, psicosis y confusión, entre otros, especialmente en las primeras semanas después del inicio del tratamiento con tacrolimus.

**Identificar y controlar** los factores de riesgo asociados con el desarrollo de neurotoxicidad inducida por tacrolimus, como los niveles de sodio en sangre y la interacción con otros medicamentos neurotóxicos. Esto puede ayudar a prevenir o minimizar la aparición de eventos neurológicos en los pacientes.

1. Flores-Aldama MJ, Flores-Silva FD, Flores-Aldama MJ, Flores-Silva FD. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: Tacrolimus. Revista mexicana de neurociencia. diciembre de 2019;20(6):284-7.
2. CIMA. FICHA TÉCNICA. ADOPORT 1 mg CAPSULAS DURAS EFG [Internet]. [citado 18 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71674/FT\\_71674.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71674/FT_71674.html)
3. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. Transpl Int. 2000;13(5):313-26.
4. Alíssa DA, Alkortas D, Alsebayel M, Almasuod RA, Aburas W, Altamimi T, et al. Tacrolimus-Induced Neurotoxicity in Early Post-Liver Transplant Saudi Patients: Incidence and Risk Factors. Ann Transplant. 17 de mayo de 2022;27:e935938-1-e935938-9.
5. Verona P, Edwards J, Hubert K, Avorio F, Re VL, Di Stefano R, et al. Tacrolimus-Induced Neurotoxicity After Transplant: A Literature Review. Drug Saf. mayo de 2024;47(5):419-38.