

## Complicaciones neurológicas del trasplante hepático

J. Quiroga

Unidad de Hepatología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

### INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de los programas de trasplante, la continua mejora en la selección de candidatos, técnica quirúrgica, régimen de inmunodepresión, junto con la acumulación de experiencia de la totalidad de los profesionales implicados en el cuidado de estos enfermos, ha logrado un constante aumento de las tasas de supervivencia, que actualmente superan el 90% al año<sup>1</sup>. Sin embargo, las complicaciones neurológicas siguen constituyendo una causa significativa de mortalidad y morbilidad. De hecho, los estudios necrópsicos de pacientes trasplantados muestran lesiones cerebrales estructurales en la mayor parte de los casos<sup>2-4</sup>. Existe un número considerable de publicaciones que hacen referencia a este hecho<sup>5-13</sup>. Sin embargo, la estructuración de la información no es fácil, debido a que la mayoría de los estudios son retrospectivos, la definición de las complicaciones es diferente de unos a otros, la nomenclatura es en ocasiones equívoca (se mezclan presentaciones clínicas con lesiones estructurales) y, finalmente, en unos las complicaciones neurológicas y psiquiátricas se analizan conjuntamente, mientras que en otros se hacen por separado. En cualquier caso, los receptores de trasplante hepático tienen una incidencia de complicaciones muy superior a los receptores de trasplantes cardíaco, renal o pulmonar. Esto es debido a la peculiar situación del paciente receptor de trasplante hepático.

En el caso del trasplante hepático electivo por enfermedad crónica avanzada, generalmente una cirrosis, muchos pacientes presentan alteraciones funcionales cerebrales en forma de encefalopatía hepática crónica, clínica o subclínica, o episodios repetidos de encefalopatía aguda. En los casos avanzados puede existir incluso cierto grado de edema cerebral. Por otra parte, presentan con frecuencia alteraciones hidroelectrolíticas, fundamentalmente hiponatremia, que afectan a la función cerebral.

**TABLA I. Presentación clínica de las complicaciones neurológicas tras el trasplante hepático**

Alteraciones del sistema nervioso central
Alteraciones del nivel de conciencia
Convulsiones
Déficit focales
Movimientos anormales
Síndromes neuropsiquiátricos
Alteraciones del sistema nervioso periférico
Radiculopatías
Plexopatías
Mononeuropatías
Polineuropatías

En el caso de trasplante urgente por insuficiencia hepática aguda grave, la alteración funcional cerebral es obligada (encefalopatía hepática) y en muchos casos existe edema cerebral considerable. De hecho, el edema cerebral es la causa más frecuente de muerte en esta situación.

Durante el trasplante, estos pacientes, además de la anestesia, pueden sufrir alteraciones hemodinámicas, hemorragias, sobrecarga de volumen, cambios hidroelectrolíticos bruscos y, en ocasiones, disfunción pulmonar o renal. En el período postrasplante inmediato, sobre la función cerebral pueden influir la función del injerto, trastornos hidroelectrolíticos, alteraciones hemodinámicas, complicaciones sistémicas y los fármacos inmunodepresores tanto por su potencial directo neurotóxico como por su efecto inmunodepresor. Todos estos hechos hacen que las complicaciones neurológicas afecten como media a un 30% de los pacientes, porcentaje que en la mayor parte de las series se sitúa entre el 27 y el 54%<sup>5-13</sup>. De dichas complicaciones, la mayor parte afectan al sistema nervioso central, aunque también se observan lesiones del sistema nervioso periférico.

### PRESENTACIÓN CLÍNICA Y LESIONES ESTRUCTURALES

Hay que diferenciar entre la presentación clínica y la lesión subyacente que la produce. La presentación clínica de las complicaciones neurológicas se especifican en la tabla I. Las lesiones estructurales subyacentes fundamen-

Correspondencia: Dr. J. Quiroga.  
Unidad de Hepatología. Clínica Universitaria de Navarra.  
Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Navarra. España.

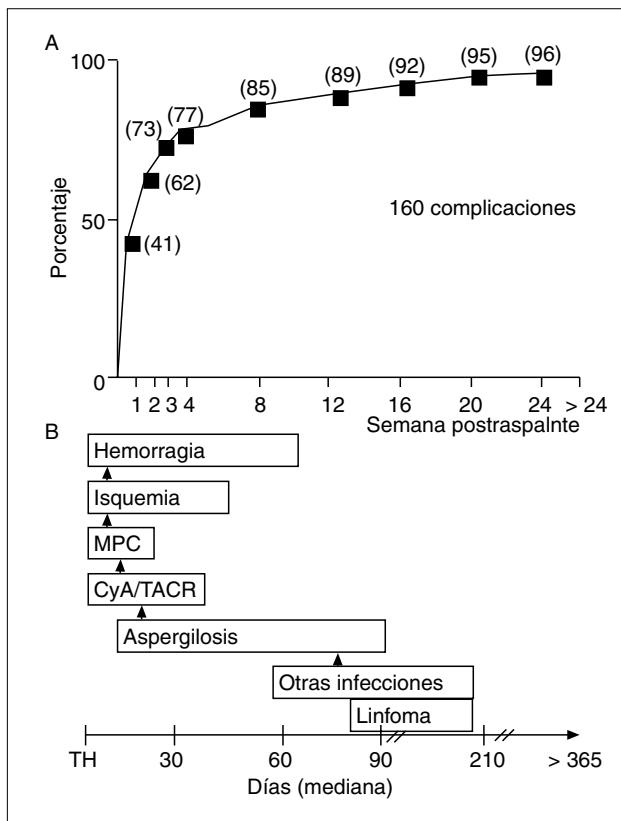


Fig. 1. Aparición de complicaciones neurológicas tras el trasplante hepático (A)<sup>10</sup> y cronología de las principales complicaciones neurológicas tras el trasplante hepático (B). TH: trasplante hepático; MPC: mielinólisis pontina central; CyA: ciclosporina; TACR: tacrolimus.

TABLA II. Lesiones estructurales cerebrales observadas en estudios necrópsicos

Lesiones vasculocerebrales
Hemorrágicas (parenquimatosa, subaracnoidea, subdural)
Isquémicas (infartos localizados, únicos o múltiples, necrosis laminar cortical)
Edema cerebral
Mielinólisis pontina y extrapontina
Lesiones de la sustancia blanca típicamente inducidas por inmunodepresores
Lesiones malignas (linfomas primarios, otros tumores cerebrales, metástasis)
Lesiones infecciosas (meningitis, encefalitis, abscesos)
Bacterianas ( <i>Listeria</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Proteus</i> , <i>Mycobacterium</i> y otras)
Víricas (citomegalovirus, virus JC, Epstein-Barr, herpes simple y varicela zoster, fundamentalmente)
Fúngicas ( <i>Aspergillus</i> y <i>Candida</i> , fundamentalmente)
Parasitarias ( <i>Toxoplasma</i> y <i>Strongyloides</i> )

tales que se han descrito en los estudios necrópsicos se recogen en la tabla II<sup>2-4</sup>. De estas lesiones estructurales en estudios necrópsicos aproximadamente el 40% son vasculocerebrales. Cabe destacar que la aspergilosis constituye hasta el 10% en algunos estudios<sup>2</sup>.

## CRONOLOGÍA

Por el entorno perioperatorio previamente descrito, la aparición de las complicaciones neurológicas es muy

temprana. Prácticamente el 90% de las lesiones aparecen en los primeros 3 meses y casi el 80% en el primer mes. Este patrón global es aplicable a cualquiera de las complicaciones, de modo que a las 2 semanas han aparecido el 70% de las alteraciones del nivel de conciencia, el 50% de las convulsiones, el 60% de los episodios de toxicidad farmacológica, el 50% de las infecciones del sistema nervioso central, el 43% de las hemorragias y el 100% de los episodios de mielinólisis<sup>10</sup>. En las figuras 1A y B se muestran la curva de aparición de las complicaciones neurológicas y la cronología de las complicaciones más frecuentes.

## ASPECTOS CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS

A continuación se comentan algunos de los aspectos clínicos o patológicos de mayor interés.

### Alteración del nivel de conciencia

Es una de las presentaciones clínicas más comunes y puede ser debida a múltiples causas. Entre ellas, las fundamentales son: edema cerebral, encefalopatía anóxica difusa, hemorragia o isquemia cerebrales, infecciones del sistema nervioso central (meningitis, meningoencefalitis, abscesos), crisis convulsivas y estado postictal, disfunción del injerto hepático (por encefalopatía metabólica y/o déficit de aclaramiento de fármacos), estados de hiperosmolaridad, toxicidad por ciclosporina o tacrolimus, mielinólisis pontina central, trastornos hidroelectrolíticos o acidosis intensa. Hay casos en que no se consigue averiguar la causa (véase más adelante)<sup>8</sup>.

### Convulsiones

Las causas más comunes de las convulsiones son las alteraciones hidroelectrolíticas. Destacan la hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, encefalopatía hipóxica difusa, infecciones del sistema nervioso central, accidentes hemorrágicos o isquémicos, efecto tóxico de la ciclosporina o el tacrolimus, otros fármacos con potencial convulsivo, la mielinólisis pontina o, en algunos casos, la epilepsia preexistente<sup>8,14,15</sup>.

Se comentarán a continuación con más detalle algunos aspectos de la encefalopatía anóxica, los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, la mielinólisis pontina y los efectos neurotóxicos de los inmunodepresores.

### Complicaciones cerebrovasculares

Las alteraciones cerebrovasculares pueden dar lugar a encefalopatía anóxica, hemorragia o trombosis. De ellas, las 2 primeras son las más frecuentes<sup>16-18</sup>.

La encefalopatía anóxica suele ocurrir en el período intraoperatorio o postoperatorio temprano debido a hipotensión arterial de cualquier etiología. Las más comunes son

la hemorragia y la sepsis. La disminución de la perfusión cerebral produce la lesión del sistema nervioso central que, dependiendo de su intensidad, puede dar lugar a recuperación completa, daño focal leve, que dejará como secuela déficit focales, o una extensa necrosis laminar cortical, que cursa clínicamente con convulsiones y alteración del nivel de conciencia, y que tiene una alta mortalidad o graves secuelas en los supervivientes.

La causa más común de hemorragia cerebral intraparenquimatosa en la población general es la hipertensión arterial de larga evolución. Los pacientes hipertensos desarrollan con los años pequeños aneurismas en las arterias cerebrales (aneurismas de Charcot) que finalmente acaban rompiéndose y dando lugar a la hemorragia intraparenquimatosa.

Los pacientes cirróticos en general suelen ser hipotensos y, si existía hipertensión previa, acostumbra normalizarse conforme avanza la enfermedad hepática. Por una serie de razones, en general presentan menor daño aterosclerótico que la población general. En el período postoperatorio inmediato al trasplante hepático el factor que fundamentalmente conduce a la hemorragia cerebral es la coagulopatía, cuya asociación con la hemorragia está demostrada estadísticamente. Se han comunicado casos aislados de vasculitis como origen de hemorragia y es dudoso el papel de la hipertensión arterial, aunque podría actuar como factor coadyuvante en el inicio de la hemorragia en pacientes con coagulopatía.

Una causa particular de hemorragia cerebral en estos enfermos es la aspergilosis cerebral. La infección por *Aspergillus*, cuya puerta de entrada es respiratoria, puede diseminarse a todo el organismo por vía hematogena. La complicación más grave y mortal en todos los casos es la colonización de los vasos cerebrales con posterior rotura, lo que da lugar a hemorragias cerebrales múltiples. Debido a la inmunodepresión, la población trasplantada es especialmente susceptible a este agente infeccioso<sup>19,20</sup>.

### Mielinólisis pontina central

La mielinólisis pontina central<sup>21,22</sup> consiste en una desmielinización de la sustancia blanca en la protuberancia, aunque al menos en el 50% de los casos existe también afectación de la sustancia blanca del cerebelo, ganglios basales, tálamo y cápsulas interna y externa. Esta alteración se da preferentemente en las zonas de frontera entre las sustancias blanca y gris y cursa clínicamente con síndrome de enclaustramiento, alteración del nivel de conciencia, convulsiones, tetraplejía, parálisis seudobulbar o cualquier combinación de las anteriores. Su pronóstico es fatal y la recuperación, excepcional. Se ha postulado que la hiperosmolaridad, el alcoholismo y la enfermedad hepática actuarían como predisponentes. El mecanismo más común en los pacientes en el período inmediato al trasplante hepático es la brusca corrección de la hiponatremia preexistente, con aumentos entre 15 y 30 mEq de sodio por litro en un período corto de tiempo. Este brusco cambio de la osmolaridad produciría edema cerebral, aumento de volumen de la sustancia gris (célu-

las) y compresión de la sustancia blanca adyacente (axones), lo que originaría la mielinólisis.

### Neurotoxicidad por inmunodepresores

Múltiples estudios avalan la neurotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina ciclosporina y tacrolimus, que son los 2 inmunodepresores fundamentales para evitar el rechazo en los pacientes sometidos a trasplante hepático. Los glucocorticoides pueden producir alteraciones de la conducta o incluso cuadros psicóticos a dosis altas, y el micofenolato mofetil, la azatioprina y la rapamicina no son neurotóxicos<sup>8,23</sup>.

El perfil neurotóxico de la ciclosporina y el tacrolimus es similar. En los estudios comparativos iniciales el tacrolimus producía una mayor frecuencia e intensidad de complicaciones, que se igualaron a las producidas por la ciclosporina una vez alcanzadas las dosis de tacrolimus que actualmente se usan de manera habitual. El estudio más extenso publicado que compara la neurotoxicidad de estos 2 fármacos en más de 500 pacientes describe los siguientes efectos neurológicos: somnolencia, encefalopatía, convulsiones, afasia, disgranía, psicosis, confusión-delirio, reacciones paranoides, insomnio, depresión, cefalea, temblor, ceguera cortical, neuropatía y una miscelánea de otras complicaciones<sup>8,23</sup>.

En el primer mes tras el trasplante, el insomnio (un 26 y un 18% en los grupos tratados con tacrolimus y ciclosporina, respectivamente) y el temblor (un 16 y un 10%, respectivamente) fueron las complicaciones más frecuentes entre las menos graves. Presentaron convulsiones el 4,1 y el 2,6% de los pacientes tratados con tacrolimus y ciclosporina, respectivamente, cuadros psicóticos el 4,9 y el 4,0%, y somnolencia o confusión y delirio el 12,4 y el 6,6%, respectivamente<sup>9</sup>.

La toxicidad de estos fármacos parece residir fundamentalmente en el mismo mecanismo por el cual inducen inmunodepresión, que es la inhibición de la calcineurina celular. Se ha demostrado que estos fármacos son tóxicos para las células de la neuroglia y específicamente producen apoptosis de los oligodendrocitos, que son las células más ricas en calcineurina del sistema nervioso central. Esta proteína constituye aproximadamente el 1% de la proteína cerebral total. Además, por este mismo mecanismo pueden modificar la neurotransmisión. Se ha demostrado que la ciclosporina y el tacrolimus pueden modular la actividad de receptores de aminoácidos excitadores, como el ácido N-metil-D aspártico, e inhibidores, como el ácido gammaaminobutírico (GABA). La calcineurina puede modular también la neurotransmisión glutamatérgica a través de sitios de acción tanto pre como postsinápticos. Finalmente, estudios con neuronas aisladas de rata han demostrado que los complejos ciclosporina-ciclofilitina interfieren con las respuestas mediadas por GABA, lo que indicaría que la calcineurina puede regular la desensibilización de los receptores GABA<sup>23</sup>.

Además de las acciones ligadas a su efecto principal, es posible la participación de los efectos vasculares (vaso-

constricción) de la ciclosporina o del tacrolimus o la participación de vasculitis en las complicaciones del sistema nervioso central producidas por estos fármacos<sup>24-26</sup>.

Se han identificado una serie de factores que predisponen o agravan la neurotoxicidad de estos fármacos: la disfunción del injerto hepático probablemente por disminución de su metabolización, la coexistencia de hipertensión arterial, de hipocolesterolemia, la coadministración de metilprednisolona a dosis altas o la administración intravenosa tanto de ciclosporina como de tacrolimus, sus concentraciones sanguíneas elevadas o la coadministración de fármacos inhibidores de su metabolismo<sup>23</sup>. La lesión de la sustancia blanca que producen estos fármacos y que se manifiesta como déficit focales frecuentemente aditivos en horas o días de duración es reversible, aunque en algunos casos pueden quedar secuelas<sup>23</sup>.

## MORTALIDAD

La aparición de complicaciones neurológicas se asocia invariablemente a un aumento de la mortalidad postrasplante.

Pujol et al<sup>13</sup>, en un estudio prospectivo que incluyó a 84 pacientes, observaron una mortalidad del 17,2% en los pacientes sin complicaciones neurológicas, frente a un 55% en los pacientes que sí las presentaban ( $p < 0,002$ ). Dichos porcentajes se refieren sólo a complicaciones que afectaron al sistema nervioso central. Otras 2 series muestran hallazgos similares. Lewis y Howdle<sup>11</sup>, en una serie de 627 pacientes, observaron una mortalidad temprana en el 12% de los pacientes con complicaciones neurológicas, mientras que ésta se reducía al 5% en aquellos que no las había presentando ( $p < 0,009$ ). Guarino et al<sup>12</sup> observaron en 197 pacientes cifras del 46 y del 12,5%, respectivamente.

Estos hechos se repiten cuando se analiza la mortalidad tras retrasplante hepático. En un estudio que evaluó a 149 pacientes sometidos a retrasplante hepático, López et al<sup>27</sup> observaron que las alteraciones del nivel de conciencia se habían presentado en el 25% de los supervivientes y en el 45% de los fallecidos ( $p < 0,05$ ), convulsiones en el 8 y el 19% de estos 2 grupos ( $p < 0,01$ ) y déficit motores focales en el 3 y el 11%, respectivamente ( $p < 0,05$ ).

## FACTORES DE RIESGO

En el estudio de Pujol et al<sup>13</sup> al que antes hemos hecho referencia se identificaron una serie de variables asociadas a la aparición de complicaciones neurológicas intrahospitalarias. En el estudio univariado los pacientes que presentaron complicaciones que afectaron al sistema nervioso central eran, en el período preoperatorio, significativamente diferentes del grupo que no las presentó en los siguientes aspectos: etiología de la enfermedad hepática por la que se indicó el trasplante (ninguna colestásica en los que tuvieron complicaciones), superior consumo de alcohol, mayor prevalencia de encefalopatía hepática, exploración neurológica anormal en el período pretrasplante

te, mayor alargamiento del tiempo de protrombina y mayor frecuencia de hiperintensidad del globo pálido en el estudio de resonancia magnética nuclear. Durante el período intraoperatorio los pacientes con complicaciones presentaron mayor pérdida hemática, mayor necesidad de transfusión plasmática y mayor aumento de sodio en plasma por hora. En el estudio multivariado, a la aparición de complicaciones únicamente se asociaron de forma independiente los siguientes factores: exploración neurológica anormal en el período inmediatamente previo al trasplante, que significó un riesgo relativo del 4,72% ( $p = 0,007$ ), y la etiología no colestásica de la cirrosis ( $p < 0,01$ ).

En estudio de Lewis y Howdle<sup>11</sup> se evaluó el riesgo de complicaciones neurológicas según la etiología de la cirrosis por la cual se indicó el trasplante. Este estudio corrobora sólo parcialmente los resultados del de Pujol et al<sup>13</sup> antes citado, dado que el 43% de los pacientes con cirrosis alcohólica presentó complicaciones neurológicas pero, en contra de lo observado en el estudio anterior, los pacientes con cirrosis biliar primaria presentaron esta complicación en un 41%. En este mismo estudio se demostró que la incidencia de complicaciones en pacientes tratados con ciclosporina (25%) y tacrolimus (24%) era la misma. El retrasplante también constituye un factor de riesgo para presentar complicaciones neurológicas. En un estudio sobre 149 pacientes retrasplantados, las alteraciones del nivel del conocimiento se presentaron en un 25% de los pacientes en el primer trasplante y en un 54% en el segundo ( $p < 0,001$ ), las convulsiones en un 9 y un 22%, respectivamente ( $p < 0,001$ ), y los déficit motores focales en un 0,7 y un 14% ( $p < 0,0001$ )<sup>27</sup>.

En un estudio reciente<sup>28</sup> se han identificado como factores que predisponen a la alteración del nivel de conciencia de causa no identificada, es decir, sin lesiones estructurales en la tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear, los siguientes: alteraciones metabólicas evidentes e insuficiencia grave de otros órganos, ventilación mecánica antes del trasplante, cirrosis etílica o metabólica, una puntuación de MELD superior a 15 y la realización de un trasplante no electivo.

Además de la mortalidad, el hecho de presentar complicaciones neurológicas aumenta significativamente la duración del ingreso postrasplante, la necesidad de traslado a un centro de apoyo tras el trasplante, la presencia de secuelas significativas o una mala evolución global<sup>11</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estos pacientes es difícil debido a la existencia de múltiples factores etiológicos con manifestaciones clínicas comunes, la posible coexistencia de varias lesiones y la dificultad de realizar exploraciones complementarias, dado que en general se encuentran ingresados en una unidad de cuidados intensivos.

Son esenciales la historia y la exploración física, el estudio evolutivo de los cambios analíticos o de las complicaciones sistémicas inmediatas, el análisis de laboratorio, con bioquímica completa y concentraciones de inmunodepresores, la gasometría, los cultivos y serologías si así

lo requiere la situación y el estudio del líquido cefalorraquídeo. El electroencefalograma es útil en casos de alteración del nivel de conciencia o crisis comiciales. En general, si la causa no es clínicamente evidente, es imprescindible realizar una exploración de imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética) incluyendo estudio vascular.

Para las alteraciones del sistema nervioso periférico está indicado el estudio electrofisiológico.

Estos pacientes deben manejarse de modo multidisciplinario.

## PREVENCIÓN

A la vista de que la frecuencia de complicaciones neurológicas no ha disminuido de modo significativo a pesar de la mejora global de los resultados del trasplante y de la gran experiencia de los equipos, es evidente que la prevención es difícil. Muchas de estas complicaciones neurológicas ocurren a consecuencia de complicaciones sistémicas. La adecuada selección de los candidatos a trasplante, un estricto control de los pacientes antes del trasplante para minimizar los efectos de la encefalopatía o de las alteraciones metabólicas, la identificación de factores de riesgo, un manejo adecuado del medio interno, el control hemodinámico y el uso adecuado de los fármacos son las bases para evitar estas complicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Herrero JI, Quiroga J. Trasplante hepático. *Medicine (Barcelona)* 2004;569-77.
2. Singh N, Yu VL, Gayowski T. Central nervous system lesions in adult liver transplantation recipients: clinical review and implications for management. *Medicine (Baltimore)* 1994;72:110-8.
3. Ferreiro JA, Robert MA, Townsend J, et al. Neuropathologic findings after liver transplantation. *Acta Neuropathol* 1992;84:1-14.
4. Martínez AJ, Estol C, Faris AA. Neurologic complications of liver transplantation. *Neurol Clin* 1988;6:327-48.
5. Stein DP, Lederman RJ, Vogt DP, et al. Neurological complications following liver transplantation. *Ann Neurol* 1992;31:644-9.
6. Adams DH, Ponsford S, Gunson B, et al. Neurological complications following liver transplantation. *Lancet* 1987;1:949-51.
7. Vogt DP, Lederman RJ, Carey WD, et al. Neurologic complications of liver transplantation. *Transplantation* 1988;45:1057-61.
8. Wszolek ZK, Fulgham JR. Neurological complications of liver transplantation. En: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF, editors. *Transplantation of the liver*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; p. 297-317.
9. Neuhaus P, McMaster P, Calne R, Pichlmayr R, Otto G, Williams R, et al. Neurological complications in the European multicentre study of FK506 and cyclosporin in primary liver transplantation. *Transpl Int* 1994;7(Suppl 1):27-31.
10. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant recipients: incidence, timing and long-term follow-up. *Clin Transplant* 2000;14:1-7.
11. Lewis MB, Howdle PD. Neurologic complications of liver transplantation in adults. *Neurology* 2003;61:1174-8.
12. Guarino M, Stracciari A, Pazzaglia P, Sterzi R, Santilli I, Donato F, et al. Neurological complications of liver transplantation. *J Neurol* 1996;243:137-42.
13. 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.
14. Wszolek ZK, Steg RE. Seizures after orthotopic liver transplantation. *Seizure* 1997;6:31-9.
15. Estol CJ, López O, Brenner RP, et al. Seizures after liver transplantation: a clinicopathologic study. *Neurology* 1989;39:1297-301.
16. Martínez-Vila E, Quiroga J. Complicaciones neurológicas de los trasplantes: complicaciones cerebrovasculares. *Rev Neurol* 1995;23(Supl 1):79-86.
17. Estol CJ, Pessin MS, Martínez AJ. Cerebravascular complications after orthotopic liver transplantation: a clinicopathologic study. *Neurology* 1991;41:815-9.
18. Wijdicks EF, De Groot PC, Wiesner RH, et al. Intracerebral hemorrhage in liver transplant recipients. *Mayo Clin Proc* 1995;70:443-6.
19. Boon AP, Adams DH, Buckels J, et al. Cerebral aspergillosis in liver transplantation. *J Clin Pathol* 1990;43:114-8.
20. Green M, Wald ER, Tzakis A, et al. Aspergillosis of the CNS in a pediatric liver transplant recipient: case report and review. *Rev Infect Dis* 1991;13:653-7.
21. Wszolek ZK, McComb RD, Pfeiffer RF, et al. Pontine and extrapontine myelinolysis following liver transplantation: relationship to serum sodium. *Transplantation* 1989;48:1006-12.
22. Estol CJ, Faris AA, Martínez AJ, et al. Central pontine myelinolysis after liver transplantation. *Neurology* 1989;39:493-8.
23. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 2000;13:313-26.
24. Bronster DJ, Gousse R, Fassas A, et al. Anticardiolipin antibody-associated stroke after liver transplantation. *Transplantation* 1997;63:908-9.
25. Pizzolato GP, Sztajzel R, Burkhardt K, et al. Cerebral vasculitis during FK 506 treatment in a liver transplant patient. *Neurology* 1998;50:1154-7.
26. Lorberboym M, Bronster DJ, Lidov M, et al. Reversible cerebral perfusion abnormalities associated with cyclosporine therapy in orthotopic liver transplantation. *J Nucl Med* 1996;37:467-9.
27. López OL, Estol C, Colina I, Quiroga J, Imvertarza OC, Van Thiel DH. Neurological complications after liver retransplantation. *Hepatology* 1992;16:162-6.
28. 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 Transpl* 2003;9:1312-9.