

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LOS TRASPLANTES

Autor

Dr. Ramón Beguería Santos

Servicio

Neurología

INTRODUCCIÓN

Los trasplantes constituyen en la actualidad procedimientos de rutina en el manejo de estados terminales de fallos de órganos así como en otras situaciones en las que pueden citarse neoplasias o alteraciones metabólicas graves e irreversibles.

El refinamiento de las técnicas ha mejorado los métodos de preservación de órganos y el desarrollo de poderosos agentes inmunosupresores ha aumentado la supervivencia y calidad de vida de los pacientes receptores de los mismos.

A pesar de estos avances, ocurren con frecuencia complicaciones tanto de los procedimientos quirúrgicos como de los medicamentos empleados para evitar el rechazo, dentro de los que destacan las del sistema nervioso.

En nuestro país se realizó el primer trasplante renal el 24 de febrero de 1970. En nuestro hospital se comenzó a realizar esta técnica en marzo de 1984. El 9 de diciembre de 1985 se realizó en nuestro centro el primer trasplante cardiaco cubano. Más recientemente se han incorporado otras técnicas de trasplante como las de hígado, pulmón, páncreas y médula ósea.

Nuestro servicio ha asistido a las complicaciones neurológicas de estos pacientes desde los primeros momentos y desde entonces tenemos a los mismos dentro de nuestras principales líneas de trabajo y de investigación.

El propósito de este protocolo es normar la continuación de este trabajo lo que creemos redundará tanto en beneficio de los pacientes como en el aumento de nuestros conocimientos sobre el problema.

OBJETIVOS

- Diagnosticar con celeridad las complicaciones neurológicas del trasplante.
- Determinar la causa (s) que provoca las manifestaciones neurológicas.
- Ofrecer un tratamiento adecuado para el problema neurológico.

DESARROLLO

En el desarrollo de este protocolo es fundamental la cooperación entre los servicios relacionados con la trasplantología y el servicio de neurología ya que de ellos se origina la solicitud de análisis del paciente en cuestión y son ellos los médicos de asistencia.

En la práctica hemos visto que no existen dificultades en lograr esta colaboración. No proponemos un grupo multidisciplinario con este propósito porque ya existe el grupo de trasplantes dentro del cual se incluye esta actividad.

Metodología de trabajo

Ante la solicitud de interconsulta en un paciente trasplantado acudirá siempre un especialista del servicio, generalmente el autor de este protocolo, que valorará al paciente y llenará el modelo de recogida de datos una vez terminado el estudio y tratamiento del paciente.

Estos modelos de recogida de datos (ver anexo) se pasarán a una base de datos para el almacenamiento y procesamiento de la información.

Teniendo en cuenta que las complicaciones neurológicas de los trasplantes se pueden presentar en la fase ambulatoria del tratamiento de estos pacientes se habilitará una consulta para estos casos.

Las complicaciones neurológicas de los trasplantes pueden dividirse en dos categorías principales:

- Aquellas que son comunes a los trasplantes alogénicos, dados principalmente por los efectos a largo plazo de los medicamentos inmunosupresores
- Aquellas que son específicos a cada tipo de trasplante, derivadas principalmente de las enfermedades subyacentes que dan origen a la complicación o las técnicas quirúrgicas empleadas para su realización.

Los efectos a largo plazo de los medicamentos inmunosupresores pueden dividirse en: efectos neurotóxicos de las drogas y complicaciones del estado de inmunodepresión prolongado.

- **Efectos neurotóxicos de las drogas inmunosupresoras:** los agentes mas comúnmente usados en la prevención y el tratamiento del rechazo en los trasplantes de órganos sólidos son la ciclosporina A, el tacrolimus, el OKT3 y los corticoides

Los efectos colaterales de ciclosporina y tacrolimus tienen muchas similitudes lo cual permite una discusión común para ambos.

Según su severidad pueden dividirse en mayores y menores; los **mayores** tienen un profundo impacto sobre la función del sistema nervioso y su ocurrencia requerirá en ocasiones la supresión del medicamento; los **menores** constituyen la mayoría de los mismos, en muchos casos transitorios, no requieren la supresión del medicamento y mejoran con el transcurso del tiempo. Los efectos colaterales mayores pueden ser *centrales o periféricos*.

Efectos colaterales en el sistema nervioso central

- **Encefalopatía:** se manifiesta por distracción o desorientación y alucinaciones, depresión del nivel de conciencia que puede llegar al coma. Se presentan crisis convulsivas, ceguera cortical y defectos motores focales. Típicamente la encefalopatía ocurre en el post trasplante inmediato y usualmente responde a la disminución de la dosis o a la supresión del medicamento. En algunos casos el coma puede prolongarse aun después de la supresión del medicamento.
- **Mutismo aquinético:** esta complicación puede ocurrir con ciclosporina y con tacrolimus, el paciente puede no recuperar la conciencia después del trasplante, entonces aparentemente comenzará a recuperarla pero quedará en estado de mutismo aquinético; en este estado está aparentemente vigil pero no intenta comunicarse y el contacto visual está ausente. El estímulo doloroso puede provocar muecas y cambios de postura de las extremidades. Los signos de liberación frontal pueden ser prominentes. Esta condición es habitualmente reversible y el paciente se recuperará al suspender los agentes inmunosupresores.
- **Convulsiones:** las convulsiones pueden ocurrir como complicación de ambos (ciclosporina y tacrolimus). Pueden ser focales o generalizadas, ocurrir aisladas o ser parte de las manifestaciones de una encefalopatía. Esta complicación se ve con frecuencia inmediatamente después del comienzo del tratamiento inmunosupresor. Las convulsiones no son necesariamente reflejo de una lesión estructural severa y con frecuencia tiene un excelente pronóstico.
- **Trastornos de la palabra:** esta complicación puede ocurrir en tratamiento con ciclosporina pero también ha sido reportada como complicación de tacrolimus. La disartria es la primera manifestación, posteriormente se desarrolla una apraxia de los labios y la lengua y el paciente es incapaz de comunicarse verbalmente. En las formas más severas la palabra está limitada a unos pocos sonidos primitivos. Usualmente no se acompaña de afasia sensitiva ni de otros signos focales. Los estudios de imagen convencionales incluyendo RMN son normales. Los pacientes mejoran después de la reducción o supresión de la dosis de agente inmunosupresor.
- **Encefalopatía posterior:** esta condición se caracteriza por anomalías de la sustancia blanca del lóbulo occipital y puede ocurrir como complicación de ciclosporina y tacrolimus. Las manifestaciones clínicas usuales son: cefalea, alteración del nivel de conciencia, convulsiones, alucinaciones visuales y ceguera cortical. En la RMN se encuentran usualmente alteraciones de la sustancia blanca. El paciente generalmente se recupera después de que los inmunosupresores han sido suspendidos y las alteraciones de la RMN han regresado. Se han postulado distintos mecanismos para explicar este proceso que incluyen: el efecto tóxico directo del medicamento, alteraciones e la barrera hematoencefálica y vasculopatía toxica.

- **Síndromes cerebelosos:** han sido reportados como complicación de ciclosporina. El mecanismo de la alteración selectiva del cerebelo es desconocido pero en todos los casos reportados el paciente mejoró después de la supresión del medicamento. No han sido reportadas alteraciones similares con tacrolimus.
- **Déficit motores focales:** han sido reportados como complicación de ambos ciclosporina y tacrolimus en forma de hemiplejia y cuadriparesia. Las anomalías focales pueden ocurrir aisladas o ser manifestación de una encefalopatía más difusa.
- **Trastornos del movimiento:** los movimientos involuntarios son las complicaciones neurológicas mas frecuentes de ciclosporina y tacrolimus. Han sido descritos varios tipos que incluyen:
 - ⊕ Temblor de las extremidades
 - ⊕ Diskinesias orofaríngeas
 - ⊕ Síndromes parkinsonianos
 - ⊕ El temblor postural semejante al temblor esencial es una complicación común de ambos medicamentos.
- **Disquinesias orofaciales:** han sido descritos por varios autores movimientos anormales ampliamente restringidos a la cara y la lengua. La lengua trémula fue descrita por Wijdics, También han sido descritos movimientos distónicos de la lengua y los músculos de la faringe que afectan la palabra. Blefaroespasma, caracterizado por aumento del pestañeo y cierre involuntario de los ojos ante el estímulo luminoso, también han sido reportados, este último puede verse como un componente prominente del mutismo akinético producido por tacrolimus
- **Síndromes parkinsonianos:** una reducción de la actividad motora espontánea con disminución de la reactividad puede ocurrir en las fases iniciales de la encefalopatía por inmunosupresores y puede ser también un componente del mutismo akinético. Se han reportado síndromes de Parkinson como complicaciones del inmunosupresor FK 506.

Efectos colaterales en el sistema nervioso periférico

- **Neuropatía:** son comunes los síntomas de polineuropatía con el empleo de ciclosporina y tacrolimus manifestados por disestesia y sensaciones de ardor u otra sensación desagradable de manos y pies; estos pacientes con frecuencia no tienen signos de disfunción sensorimotora. Se ha reportado polineuropatías tanto axonales como desmielinizantes con ambos medicamentos ciclosporina y tacrolimus.
- **Miopatía:** hay indicaciones de que el tacrolimus puede producir debilidad muscular aguda en algunos casos. Puede ocurrir debilidad muscular

después del trasplante de hígado en la cual ha sido implicado también el tacrolimus. Se ha reportado también miopatía con el uso de ciclosporina.

Efectos colaterales menores

Los efectos colaterales menores incluyen temblor, trastornos del sueño, tinitus y mareos. Estas complicaciones ocurren con ambos ciclosporina y tacrolimus.

Complicaciones neurológicas de otros inmunosupresores

- ***OKT3***: el efecto colateral mas común de este anticuerpo monoclonal murino es una meningitis aséptica la cual se desarrolla usualmente en los primeros tres o cuatro días de tratamiento. La clínica es característica de meningitis y consiste en cefalea, rigidez nuchal y fiebre, en el líquido cefalorraquídeo se encuentra una pleocitosis linfocitaria. Estos síntomas regresan generalmente sin suprimir el medicamento. Un síndrome similar a una encefalitis también puede verse pero es con mucho menos común.
- ***Globulina antitimocítica o antilinfoblástica***: son anticuerpos que actúan directamente contra linfocitos. Raramente los pacientes desarrollan una meningitis aséptica similar a la producida por el OKT3 que es también autolimitada y benigna en naturaleza.
- ***Corticoides***: la psicosis por esteroides es la complicación neurológica mas frecuente, El pronto reconocimiento de esta complicación es esencial ya que el ajuste del tratamiento puede hacer regresar los síntomas. Para el tratamiento de esta complicación están indicados el carbonato de litio las fenotiazidas y butirofenonas. Se ha descrito paraparesia compresiva por aumento de la grasa peridural. De forma aislada se encuentra miopatía esteroidea. Con el empleo de esteroides puede presentarse insomnio que puede ser tratado con benzodiazepinas e hipo persistente, que mejorará con amitriptilina o nifedipina.

Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante

Esta es una complicación de la inmunosupresión La condición resulta de la proliferación de células B inducida por el virus de Epstein-Barr y varia desde una hiperplasia policlonal polimorfa benigna hasta un tumor monoclonal de alta malignidad. La frecuencia de neoplasias en inmunosuprimidos es 10 %; la mitad de estos son linfomas y la mitad de los últimos son primarios en el sistema nervioso. Ante la sospecha clínica e imagenológica de este proceso se realizará biopsia guiada por estereotaxia. En el tratamiento de esta complicación se emplea la disminución de la inmunosupresión, radio y quimioterapia.

Infecciones del sistema nervioso

La infección del SN ocurre en aproximadamente 10 % de los trasplantados y resultan mortales en la mitad de los inmunosuprimidos. Aunque han sido reportados prácticamente todos los gérmenes en receptores de trasplantes, 80 %

de los casos son producido por *Listeria monocitogenes*, *Criptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus*.

Debido al estado de inmunosupresión las infecciones en estos pacientes son oligosintomáticas; si embargo, el diagnóstico precoz de las mismas es fundamental para obtener un buen resultado terapéutico, por lo que el clínico debe mantener un alto índice de sospecha. Ante una cefalea sin otra explicación o la presencia de signos neurológicos se realizará TC de cráneo: si esta no muestra lesiones parenquimatosas se realizará PL para estudio citoquímico, citológico y cultivos para bacterias, hongos y BAAR:

- ***Reacción en cadena de polimerasa***

- ⊕ *Micobacterium tuberculosis*
- ⊕ *Coccidioides immitis*
- ⊕ *Histoplasma capsulatum*
- ⊕ *Cándida sp*
- ⊕ *Toxoplasma gondii*
- ⊕ *Herpes simplex*
- ⊕ *VZV*
- ⊕ *Tropherima*

- ***Determinación de anticuerpos***

- ⊕ *Coccidioides immitis*
- ⊕ *Histoplasma capsulatum*
- ⊕ *B. dermatitides*
- ⊕ *Aspergillus sp.*
- ⊕ *Sporothrix schenckii*
- ⊕ *Borrelia burgdorferi*

- ***Determinación de antígenos***

- ⊕ *Criptococcus neoformans*
- ⊕ *Aspergillus sp.*
- ⊕ *Cándida sp.*
- ⊕ *Histoplasma capsulatum*

- ***Identificación histológica de microorganismos el LCR***

- ⊕ *Micobacterium tuberculosis* Ziehl-Neelsen
- ⊕ *Criptococcus neoformans* tinta china

Para mejorar el rendimiento de los cultivos se tendrán en cuenta las siguientes medidas:

- Obtener de 20 a 40 cc de LCR:
 - ⊕ En la mayoría de los casos el número de organismos libres en el LCR es escaso por lo que es necesario cultivar cantidades importantes del mismo.
 - ⊕ Las concentraciones mayores de gérmenes que se encuentran en la base del cerebro pueden ser obtenidas extrayendo 40 cc de LCR.
- Concentrar los microorganismos en el LCR:
 - ⊕ Es necesario centrifugar el LCR a alta velocidad (3 000 rpm por 30 min.) para precipitar los micobacterium debido a su alto contenido de lípidos.
- Cultivar el LCR en medios apropiados para bacterias aeróbicas y anaeróbicas, micobacterium y hongos
- Siempre que sea posible hacer los cultivos para micobacterium en medio líquido; el tiempo de incubación es mas corto en medio líquido, por ejemplo, BACTEC.
- Tratamiento inmediato de las muestras
 - ⊕ Las células neoplásicas se lisan y los gérmenes pierden viabilidad con el transcurso del tiempo

Una infección fuera el sistema nervioso debe alertar sobre la posible causa de la infección neurológica. Lesiones de piel pueden encontrarse en la torulosis y serán estudiadas buscando etiología. La infección pulmonar sugiere aspergilus nocardia o criptococo.

Los exámenes radiológicos con frecuencia ayudan a localizar otros focos lesionales lo que puede facilitar el diagnóstico. Siempre debe indicarse Rx. de tórax: si la placa muestra infiltrados o abscesos deben considerarse cultivos de esputos, broncoscopia y biopsia de la lesión. Es de utilidad indicar *survey* óseo sobre todo si existen síntomas que lo apoyen; de encontrarse una lesión localizada debe realizarse aspiración o biopsia. Si se sospecha artritis se indicaran Rx articulares.

La neuroimágen: RMN con gadolinium o TC contrastada, de preferencia la primera, mostrará reforzamiento de las meninges con la inyección de contraste, especialmente en las cisternas basales; las infecciones como la tórula o la TB pueden mostrar pequeños abscesos cerebrales junto a las meninges; la hidrocefalia es frecuente, mas comúnmente por bloqueo de la circulación del LCR en las cisternas basales pero ocasionalmente puede deberse a bloqueo del acueducto de Silvio por ventriculitis o de la salida del cuarto ventrículo por aracnoiditis en la fosa posterior.

Si el agente causal invade el parénquima cerebral la neuroimágen demostrará una masa localizada que capta contraste rodeada de edema cerebral de intensidad

variable en los abscesos constituidos; el contraste reforzará la cápsula. Pueden encontrarse imágenes de infarto pálido o hemorrágico si la meningitis está asociada con vasculitis arterial o venosa. En caso de absceso único o múltiple está indicada la biopsia guiada por estereotaxia para estudio patológico y microbiológico.

Si después de un razonable ejercicio diagnóstico, que puede incluir ensayo terapéutico, no se ha precisado el germen causal de la meningoencefalitis y el paciente no mejora está indicado la biopsia meníngea.

Otra orientación sobre los organismos causales se deriva del momento en el que se produce la misma en relación con el trasplante:

- En el período **inmediato** (hasta un mes después de la operación) las infecciones están dadas por gérmenes comunes en inmunocompetentes.
- En el período **intermedio** (de uno a seis meses) el riesgo de infección neurológica alcanza su máximo, y son dadas por virus (citomegalovirus, Epstein-Barr) u otros gérmenes oportunistas (Listeria, aspergilus y nocardia)
- En el período **tardío** (después de los seis meses) los más frecuentes son *Cryptococcus*, *Listeria* y *nocardia*. Es en esta fase donde se producen las neoplasias de novo ya comentadas.

Complicaciones neurológicas asociadas a tipos específicos de trasplantes

Riñón

El acto operatorio del trasplante en la actualidad raramente causa problemas neurológicos; dentro de estos está:

- Lesión del nervio femorocutáneo que puede ser producida por retracción o posición del paciente durante la operación. Esta lesión es usualmente reversible sin tratamiento específico.
- Una complicación isquémica afectando la médula espinal ha sido descrita por Jablecki en 1977, la cual consiste en una paraparesia flácida provocada al dividir la arteria iliaca interna para anastomosarla al riñón trasplantado. Esto solo sucede en personas que, contrariamente a lo común, la irrigación de la médula terminal depende de una o ambas arterias iliacas y no de ramas intercostales de la aorta distal como en la generalidad.
- La mayoría de las complicaciones del trasplante renal están ocasionadas por la enfermedad subyacente que motivó el mismo:
 - ⊕ Enfermedad cerebrovascular, ya sea oclusiva o hemorrágica, debida a la hipertensión
 - ⊕ Aneurismas cerebrales asociados a riñón poliquístico
 - ⊕ En el lupus eritematoso puede haber anticuerpos antineuronales produciendo una sintomatología similar a la esclerosis múltiple

- ⊞ Cambios mentales y encefalopatía urémica en el síndrome hepatorenal
- ⊞ La corrección rápida de hiponatremia puede producir mielinolisis pontina cuyos síntomas pueden variar en intensidad desde ligera cuadriparesia a coma profundo y mortal. Las lesiones producidas por este proceso son fácilmente demostrables en RMN, generalmente en la protuberancia aunque pueden estar fuera de ella.

Corazón

- Encefalopatía anoxoischémica relacionados con la circulación extracorpórea que puede ocasionar cefalea, estados de confusión, psicosis y coma profundo.
- Infarto cerebral por embolismo gaseoso, hemorragias por consumo de factores de la coagulación asociada a los anticoagulantes que se emplean en este procedimiento.
- Lesiones compresivas de plexo braquial en su porción inferior, del frénico, laríngeo recurrente o del ciaticopoplíteo externo que están relacionadas con la deformidad que producen los separadores o la posición en la mesa de operaciones durante el acto quirúrgico.

Hígado

- El procedimiento de trasplante es particularmente traumático asociado con gran pérdida de sangre, requiriendo tratamiento de reemplazo agresivo con productos de la sangre y líquidos. Es común la hipotensión ocasionando grados variables de daño cerebral anoxoischémico.
- Son frecuentes los trastornos de la coagulación conduciendo a hemorragias cerebrales.
- Pueden ocurrir infartos cerebrales transoperatorios por embolismos gaseosos.
- La mielinolisis central pontina es particularmente frecuente en el trasplante de hígado (10 % de los casos) lo que está probablemente relacionado con el reemplazo rápido de fluidos, y aumento rápido de las concentraciones del sodio en sangre.

Páncreas

Se emplea en pacientes con diabetes tipo I que tienen daños orgánicos severos. Muchas veces se realiza conjuntamente con el trasplante renal con la intención de hacer al paciente independiente de la insulina y revertir algunos de los daños de los órganos diana.

- Las complicaciones neurológicas son muy comunes incidiendo en probablemente dos tercios de los pacientes. Muchas de las dificultades neurológicas están relacionadas con el hecho de que muchos de los receptores de trasplante de páncreas tienen retinopatía y neuropatía en el

momento del trasplante, además muchos de los pacientes tienen enfermedad cerebrovascular asociada a arterosclerosis prematura.

El procedimiento puede consistir en el trasplante de todo el páncreas dentro del abdomen o de islotes de Langerhan libres, el primero es con mucho el mejor para corregir la diabetes y evitar el deterioro a largo plazo de los órganos diana. No existen complicaciones neurológicas del procedimiento en si.

Pulmón

Es un procedimiento relativamente nuevo y las experiencias de complicaciones neurológicas son limitadas. El trasplante de uno o ambos pulmones, solos o en combinación con el corazón, se realiza actualmente en centros especializados. No se han identificado complicaciones neurológicas específicas aunque la encefalopatía metabólica es particularmente común en pacientes a los que se les realizan procedimientos complicados.

Médula ósea

- Las complicaciones neurológicas ocurren en aproximadamente 70 % de los receptores de trasplante y son la causa de muerte en 6 %. La causa mas común es la encefalopatía metabólica por fallo respiratorio, renal, hepático, o trastornos electrolíticos.
- Las drogas empleadas para preparar al paciente para el trasplante que incluyen metrotexate intratecal, busulfan, ciclofosfamida y adriamicina pueden también contribuir a la encefalopatía. Se emplea con frecuencia la irradiación total del cuerpo (2 000 cGy) lo que puede conducir a disfunción cognitiva a largo plazo principalmente en niños.
- La enfermedad aguda de "*implante contra huésped*" que ocurre aproximadamente en la tercera parte de los trasplantes casados por el grupo HLA y en dos tercios de los que no lo son, se produce en los primeros tres meses y consiste en rash, diarrea y disfunción hepática pero no produce disfunción neurológica. En la forma crónica de la enfermedad, que ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes que sobreviven tres meses, puede haber una patogenia autoinmune y se asocia a polimiositis, miastenia gravis y neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- En pacientes trasplantados de médula ósea que han sido tratados con metrotexate e irradiación ocurre una leucoencefalopatía que parece debida a la combinación de ambos métodos. Pueden verse hemorragias asociadas a trombocitopenia e infartos embólicos causados por endocarditis infecciosa o trombótica no bacteriana, la cual ocurre como parte del estado de hipercoagulabilidad existente en estos pacientes.

EVALUACIÓN Y CONTROL

Indicadores de estructura		Plan %	Bueno	Regular	Mal
Recursos humanos	% personal calificado disponible para la aplicación del PA	>95	>95	85- 95	< 85
Recursos materiales	% disponibilidad estudios necesarios en laboratorios según PA	≥ 90	≥ 90	85- 90	< 85
	% disponibilidad equipos médicos para la aplicación del PA	≥90	≥90	80-90	< 80
	% disponibilidad medicamentos necesarios para aplicar el PA	>90	>90	80-90	< 80
Recursos organizativos	% disponibilidad de la Planilla de Recolección Datos/paciente	100	100	-	<100
	% disponibilidad Base de Datos para procesar la información	100	100	-	<100
Indicadores de procesos		Plan %	Bueno	Regular	Mal
% pacientes trasplantados con diagnóstico y tratamiento en las primeras 24 h de la complicación neurológica		> 90	> 90	70- 90	< 70
% pacientes con valoración neurológica inmediata (<4 h) luego de sufrir complicación neurológica post trasplante		> 90	> 90	70- 90	< 70
Indicadores de resultados		Plan %	Bueno	Regular	Mal
% pacientes con complicaciones neurológicas post trasplante recuperados a 6 meses del accidente neurológico		≥90	≥90	80- 90	< 80
% pacientes con complicaciones neurológicas post trasplante fallecidos a 30 días o menos luego del accidente		< 10	< 10	10-20	>20

Información a pacientes y familiares

A todo paciente o familiar se le informará sobre el tratamiento a realizar y los cuidados que debe tener antes y después del tratamiento. En los casos de los pacientes que llevan tratamiento se le hará el consentimiento informado por escrito, el cual se adjuntará a la historia clínica del paciente.

Bibliografía

1. Álvarez Llanes R. Complicaciones neurológicas del trasplante renal. TTR Hospital Ameijeiras 1996
2. Benjamin H. Eidelman, M.D. Neurological complications of organ transplantation. American Academy of Neurology, Annual Course 2003.
3. Casas C. Complicaciones neurológicas del trasplante cardiaco. TTR Hospital Ameijeiras 1994

4. Francesc Graus, M.D. Neurologic complications of bone marrow in patients with leukemia and lymphoma. American Academy of Neurology Annual Course, 2001.
5. Karen L. Roos, MD Infections in solid organ bone marrow and stem cell transplant recipients. American Academy of Neurology. Annual Course 2003.