

ARTÍCULO ORIGINAL**SÍNDROME DOLOROSO POR INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA: REPORTE DE 4 CASOS EN PACIENTES CON RETRASPLANTE RENAL***CALCINEURIN-INHIBITOR INDUCED PAIN SYNDROME: A 4-CASE REPORT ON PATIENTS WITH KIDNEY RETRANSPLANTATION*

Fabio Rubén Acosta, María Laura Benítez, Juan Oddino, Silvina Lema, Juan Loureiro, Julia Arnoldi, Mariela Stur

Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (3): 137-45

RESUMEN

Introducción: El trasplante renal es el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia renal crónica. Los inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina pueden estar asociados a efectos adversos. El Síndrome Doloroso por Inhibidores de la Calcineurina (SDIC) se caracteriza por dolores óseos simétricos, agudos e incapacitantes de miembros inferiores, e imágenes características en la resonancia magnética. Se presentan 4 casos de SDIC con trasplante renal, uso de tacrolimus como inmunosupresor y diagnóstico por resonancia magnética. **Material y métodos:** Cuatro pacientes (3 mujeres y 1 varón) que se retrasplantaron con riñones cadavéricos, entre marzo de 2014 y septiembre de 2015, presentaron fuertes dolores en miembros inferiores. Tacrolimus fue el principal agente inmunosupresor. Se realizaron resonancias magnéticas de miembros inferiores, se indicó tratamiento y ajuste en la dosis de tacrolimus. **Resultados:** El SDIC comenzó a los 2 meses del trasplante y 2 semanas de la detección de niveles tóxicos de tacrolimus. El cuadro doloroso permaneció aproximadamente 2 semanas y fue cediendo. La localización fue exclusiva de miembros inferiores (rodillas, tobillos y pies). El dolor fue referido por los pacientes como agudo, punzante, incapacitante y empeoraba de pie. La

resonancia magnética confirmó el diagnóstico, revelando un patrón de edema de médula ósea en meseta tibial y astrágalos. Todos los casos fueron reversibles con el tratamiento indicado. **Conclusiones:** Reportamos la aparición de SDIC en 4 pacientes con trasplante renal, uso de tacrolimus y buena evolución. El diagnóstico se basó en sospecha clínica, forma de presentación e imágenes típicas en las resonancias magnéticas.

PALABRAS CLAVES: tacrolimus; trasplante renal; síndrome doloroso; dolor; diagnóstico por imágenes; resonancia magnética; calcineurina

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplant is the first-line therapy for chronic kidney disease. Immunosuppressants such as calcineurin-inhibitors may be associated with side effects. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS) is characterized by symmetrical, severe and disabling bone pain in the lower limbs and can be easily identified by magnetic resonance imaging due to its typical patterns. Four CIPS cases after kidney retransplantation are presented, confirmed by MRI and with immunosuppressive therapy consisting of tacrolimus. **Methods:** Four patients (3 females and 1 male) with cadaveric kidney retransplantation, performed between March 2014

and September 2015 showed intense pains in their lower limbs. Tacrolimus was the main immunosuppressive agent. MRI scans of the lower limbs were performed; tacrolimus treatment and dosage adjustment were indicated. **Results:** CIPS started 2 months after transplantation and 2 weeks after detection of tacrolimus toxic levels. Pain lasted around 2 weeks and it gradually became less severe. Symptoms were exclusively located in the lower limbs (knees, ankles and feet). Patients described the pain as sharp, throbbing, disabling, and becoming worse when standing. MRI confirmed the diagnosis, revealing a pattern of bone marrow edema in tibial plateau and tali. All cases were reversible with the indicated treatment. **Conclusions:** This study registers 4 cases of CIPS in patients who had undergone kidney retransplantation and had taken tacrolimus with good response. Diagnosis was reached by clinical suspicion, form and location of pain, and characteristic patterns in the MRI scans.

KEYWORDS: tacrolimus; renal retransplant; pain syndrome; pain; diagnostic imaging; magnetic resonance; calcineurin

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la insuficiencia renal crónica terminal, no obstante, el uso de fármacos inmunosupresores puede estar asociado a efectos adversos que afectan la calidad de vida de los pacientes.

La enfermedad ósea, a menudo presente en trasplantes de órganos sólidos y médula ósea, es particularmente preocupante en el paciente renal, debido a la mayor prevalencia de trastornos óseos previos al trasplante (osteodistrofia renal) y dificultades para predecir el curso de la misma en relación a la recuperación de la función del injerto y el uso de esquemas más agresivos de inmunosupresión.

Los Inhibidores de la Calcineurina (ICN) como la ciclosporina y el tacrolimus, juegan un rol central en el éxito de los trasplantes de órganos desde su introducción a partir de la década de los 80. Sin embargo, pueden causar toxicidad como ser trastornos dolorosos músculo-esqueléticos. Las primeras publicaciones

en relación con dolores óseos en pacientes trasplantados bajo tratamiento con ciclosporina fueron en 1989.⁽¹⁾ Posteriormente se interpretó el cuadro clínico de estos pacientes como distrofia simpática refleja de miembros inferiores.⁽²⁾

En el año 2001, Gortz y col. acuñaron el término Síndrome Doloroso por Inhibidores de la Calcineurina (SDIC) para describir una entidad caracterizada por dolores óseos simétricos, agudos e invalidantes localizados exclusivamente en ambos miembros inferiores (pies, tobillos y rodillas) con patrones característicos en el centellograma óseo y resonancia magnética.⁽³⁾

Reportamos cuatro casos de SDIC en pacientes retrasplantados de riñón de nuestra institución, todos con donantes cadavéricos, que comenzaron con sintomatología dolorosa aguda e incapacitante de miembros inferiores, coincidente con antecedentes previos de niveles tóxicos de tacrolimus en sangre y diagnóstico definitivo del cuadro mediante resonancia magnética.

MATERIAL Y MÉTODOS

Cuatro pacientes (3 femeninos y 1 masculino) trasplantados de riñón se presentaron para ser atendidos por consultorio de nuestro hospital entre marzo de 2014 y septiembre de 2015 por presentar severos dolores óseos en ambos miembros inferiores. Las edades de los mismos fueron 55, 52, 35 y 30 años respectivamente, todos retrasplantes (2^{do} en 3 casos y 3^{er} en 1 caso) y de donantes cadavéricos.

Los pacientes habían recibido inducción con timoglobulina por 5 días y luego inmunosupresión de mantenimiento a base de tacrolimus-micofenolato sódico-esteroides en 3 casos, o tacrolimus-everolimus-esteroides en 1 caso (**Tabla 1**). El nivel objetivo de tacrolimus dentro del primer mes: 5-10 ng/ml, everolimus: 3-8 ng/ml. El dosaje de tacrolimus fue realizado por inmunoanálisis por CMIA de Abbott, adaptado a un autoanализador Architect.

Se realizaron determinaciones de Laboratorio al inicio del cuadro que incluyeron: creatinina sérica, filtrado glomerular calculado (GFR-EPI), calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina, parathormona sérica, niveles séricos de tacrolimus (**Tabla 2**).

Tabla 1. Datos demográficos, del trasplante y tipo de inmunosupresión

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad	35	55	52	30
Sexo (F-M)	F	F	M	F
Tiempo Diálisis (meses)	94	38,5	89	57
Donante Cadavérico	SI	SI	SI	SI
Nº de trasplante	2	2	2	3
Función Renal Retardada	SI	SI	SI	SI
Hepatitis por Virus C o B	SI	No	SI	No
Inmunosupresión				
Esteroides	SI	SI	SI	SI
Tacrolimus	SI	SI	SI	SI
Micofenolato Sódico	SI	SI	No	SI
Everolimus	No	No	SI	No

Tabla 2. Laboratorios al inicio del cuadro clínico, síntomas y localización del dolor

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Creatininas (VN: 0.7-1.2 mg%)	1.34	1.5	1.4	1.2
GFR-EPI (ml/minuto)	54.2	51	77	62
Calcio (VN: 8.4-10.2 mg%)	12.8	10.2	10.7	10.9
Fosforo (VN: 2.7-4.5 m%)	2.2	1.9	2	1.6
Fosfatasa Alcalina (VN: 40-129 UI/ml)	110	264	87	112
Parathomona sérica (PTHi)	528	690	234	448
Niveles de TAC	13	11	8.5	11.2
Inicio Síntomas post Tx (Días)	90	17	71	59
Tiempo entre nivel toxico y síntomas (Días)	20	10	17	15
Duración del cuadro doloroso (Días)	80	67	60	62
Dolor en pies	SI	SI	SI	SI
Dolor en tobillos	SI	SI	SI	SI
Dolor en rodillas	NO	SI	SI	SI
Patrón RMI	SI	SI	SI	SI
Respuesta al Tratamiento	SI	SI	SI	SI

La estimación del dolor se determinó en base a Cuestionario de Mc Grill.⁽⁴⁾ Se valoraron tres variables: descripción, intensidad en escala visual analógica (desde ausencia de dolor hasta el peor dolor posible) y por puntuación (0 sin dolor y 5 dolor insoportable).

Las imágenes de las Resonancias Magnéticas de miembros inferiores (RMI) se realizaron con equipo Signa de 1.5 Tesla con cortes sagitales, coronales y axiales en secuencias T1 y T2.

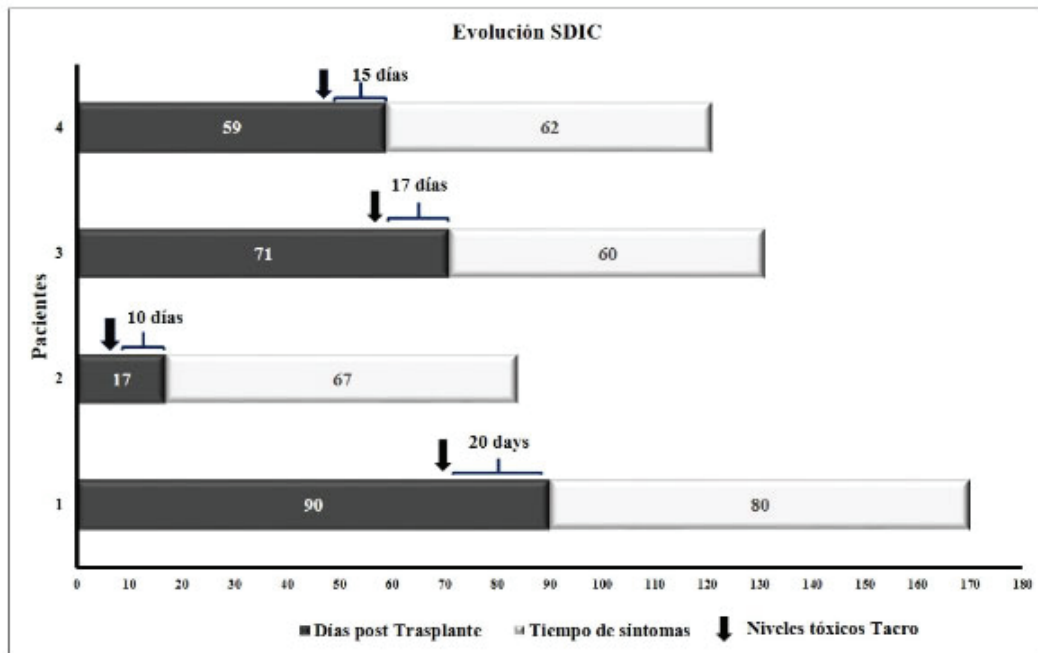
Se instituyó tratamiento médico en todos los pacientes con bloqueantes cálcicos (40 mg) en base a reportes publicados^(3,5) y en caso de constatar niveles tóxicos de tacrolimus, modificación de la dosis⁽⁶⁾ para mantener niveles séricos

de la droga dentro de rango terapéutico. Se respetó y adhirió a las normas de la Declaración de Estambul.

RESULTADOS

Reportamos 4 casos de pacientes con SDIC, todos retrasplantes renales, de donantes cadavéricos e inmunosupresión a base de tacrolimus. El inicio del cuadro doloroso comenzó en promedio a los 2 meses del trasplante (59 días) y luego de aproximadamente 2 semanas (13 días) de detectarse niveles elevados de tacrolimus en los dosajes de rutina. El dolor permaneció durante más de 2 meses (67 días) hasta que fue cediendo paulatinamente (**Figura 1**).

Figura 1. Evolución cuadro doloroso SDIC



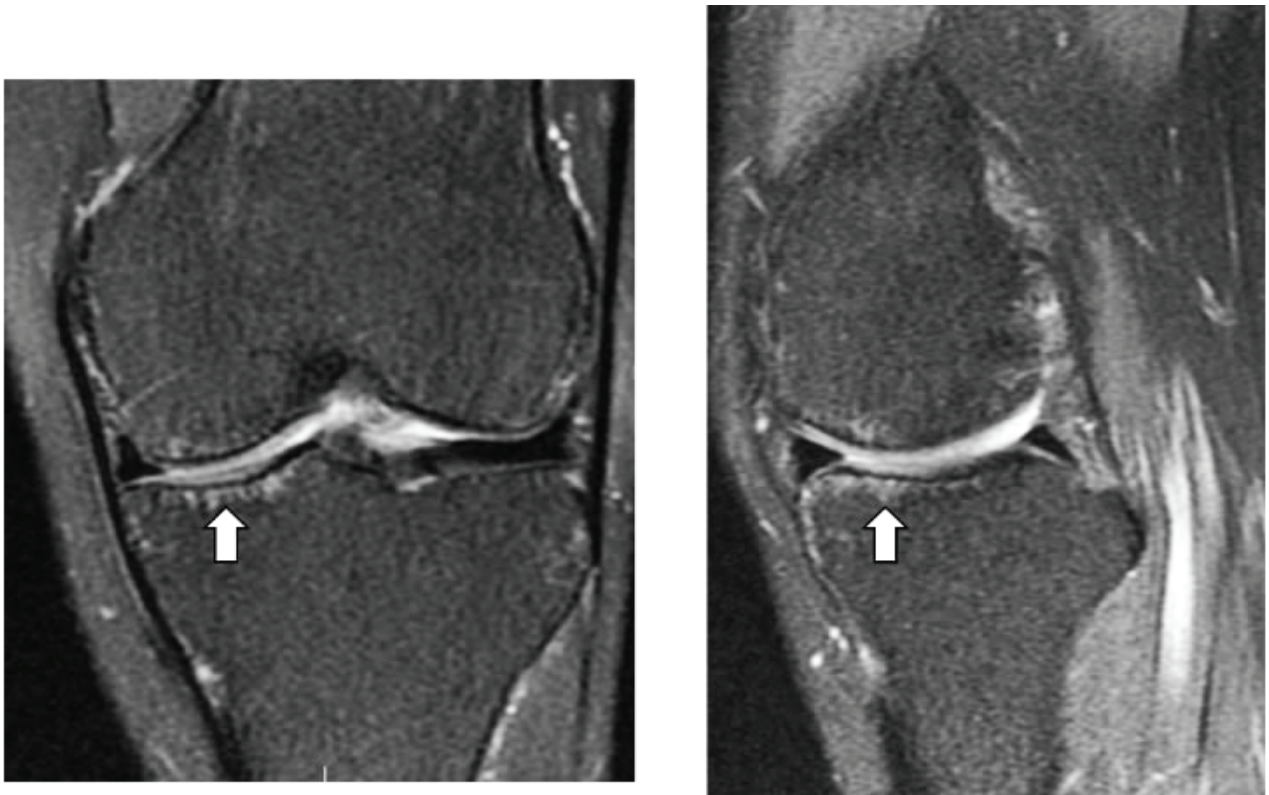
El dolor se localizó fundamentalmente en ambos miembros inferiores, de forma simétrica y con focalización en pies, tobillos y rodillas. Fue descrito por los pacientes como agudo, lacerante, punzante e invalidante, agravándose con la bipedestación. En cuanto a la intensidad del mismo en base al índice de McGrill,⁽⁵⁾ fue el de peor dolor posible y con máxima puntuación de insoportable. Debido a la intensidad del dolor, dos pacientes tuvieron que usar transitoriamente sillas de ruedas para trasladarse; el do-

lor cedía en reposo y elevación de los miembros inferiores.

Todos los pacientes presentaban buena función del injerto renal al comienzo de los síntomas (GFR-EPI promedio 61.05 ml/minuto) e hiperparatiroidismo persistente con valores de PTHi promedio de 475 pg/ml, DS:189.5998.

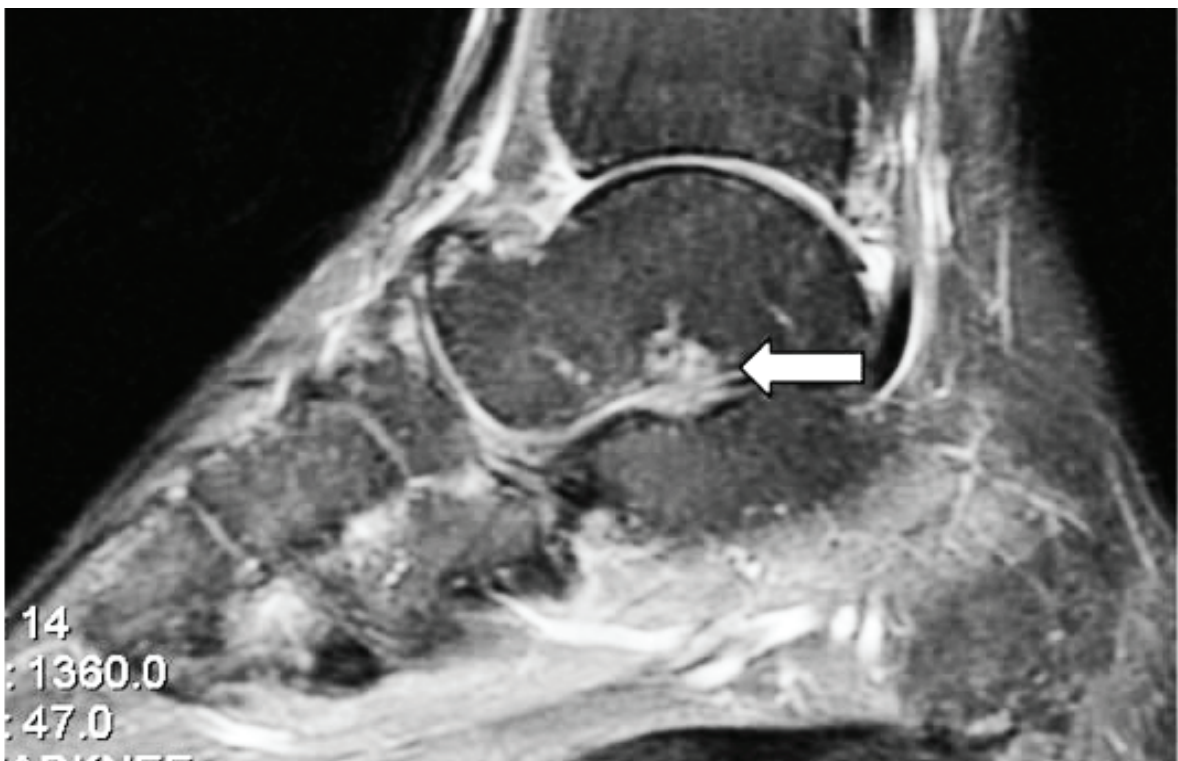
La confirmación diagnóstica se realizó por RMI que evidenció un patrón de edema medular óseo⁽⁷⁾ en meseta tibial y fundamentalmente en astrágalos. (**Figuras 2-3**)

Figura 2. Imágenes de RMI de rodilla



Las flechas blancas indican áreas de edema óseo medular en parche

Figura 3. Imagen de RMI de tobillo



La conducta terapéutica de disminución y adecuación de la dosis de tacrolimus, y la administración de bloqueantes cálcicos (nifedipina) coincidió con la mejoría sintomática. Todos los casos fueron reversibles y ninguno requirió la suspensión del tacrolimus.

DISCUSIÓN

El SDIC ocurre en el contexto de un trasplante de órgano y está asociado al uso de ciclosporina y menos frecuentemente con tacrolimus. Se puede presentar tanto en trasplantes de órganos sólidos como hematopoyéticos⁽⁸⁾ y en población adulta o pediátrica.⁽⁹⁾ También se han publicado varios reportes de SDIC en pacientes con enfermedades inflamatorias bajo tratamiento con ICN,⁽¹⁰⁻¹²⁾ por ende es una complicación exclusiva asociada al empleo de este tipo de drogas y no de las enfermedades para las cuales se las emplea.

La incidencia total de este síndrome ronda del 1 al 17% en pacientes trasplantados,⁽⁷⁾ siendo del 1.5 a 14% con el uso de ciclosporina y sólo del 2.2% con tacrolimus. El comienzo del cuadro de SDIC es generalmente dentro de los 3 primeros meses del inicio de la inmunosupresión y puede demorar hasta 18 meses en resolver totalmente.⁽³⁾ Generalmente, aunque no siempre, está asociado con antecedentes de niveles elevados de ICN en sangre.⁽¹³⁾

La forma de presentación clásica es con dolores agudos bilaterales y simétricos en ambos miembros inferiores, afectando a rodillas, tobillos y pies.⁽⁶⁾ El dolor se genera cuando el paciente está parado o al caminar, y se alivia en reposo y elevando los pies.

El diagnóstico es confirmado mediante centellograma óseo total con marcación con Tc 99, en el que se pueden observar zonas de hiper captación en los huesos afectados, este estudio puede ser algunas veces normal.⁽¹⁴⁾ La resonancia magnética es el método diagnóstico de elección o "gold standard" en el que se pueden detectar áreas de edema medular óseo en "parche" e inflamación de tejidos blandos periarticulares.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

La fisiopatología del SDIC no es del todo clara a la fecha. La osteonecrosis es consecuencia directa al uso de corticoides⁽⁷⁾ que pueden causar apoptosis de osteocitos y osteoblastos, en tanto el edema medular óseo se relaciona al uso de los

inhibidores de la calcineurina o sirolimus. Éstos fármacos causan aumento de la resistencia vascular asociada a vasoconstricción arterial.⁽¹⁶⁾ Los canales de K⁺ están involucrados en la regulación del potencial de membrana que genera la contracción del músculo liso vascular. La inhibición de estos canales por los ICN resulta en un aumento de la resistencia vascular. También, los ICN aumentan la producción de potentes agentes vasoconstrictores como endotelina,⁽¹⁷⁾ tromboxano⁽¹⁸⁾ y dañan la homeostasis del óxido nítrico (vasodilatador) aumentando en definitiva la generación de radicales libres.⁽¹⁹⁾

En síntesis, en el SDIC se producen cambios vasculares con alteración en la perfusión-permeabilidad ósea, lo que aumenta la presión intraósea, desencadenando un síndrome de tipo compartimental y posteriormente edema medular. En relación a esto y al estar los pacientes de pie, los miembros inferiores son los más afectados debido a un aumento de la presión venosa por esta posición causado por el efecto de la gravedad.⁽³⁾ También explicaría la mejoría sintomática con el decúbito o elevación de los pies.

El pronóstico de este síndrome es generalmente favorable y reversible a corto plazo de tiempo (3 meses), aunque se han registrado casos que demandaron entre 14-18 meses en revertir⁽²⁰⁾ o de no resolución del cuadro doloroso.⁽²¹⁾ Otra de las características de esta enfermedad es que generalmente no deja secuelas de ningún tipo.

El diagnóstico de SDIC se basa fundamentalmente en la sospecha clínica y descarte de otras patologías clínicas, para lo cual es obligatorio realizar un minucioso diagnóstico diferencial.

Entre otras enfermedades que afectan ambos miembros inferiores se debe tener en cuenta si el dolor es espontáneo, o si aparece durante el ejercicio.⁽³⁾ Los dolores relacionados con el ejercicio pueden estar asociados a SDIC, enfermedad vascular periférica y osteoporosis. En forma espontánea o en reposo, los dolores pueden vincularse con hiperparatiroidismo y polineuropatía.

El dolor de la enfermedad vascular periférica se localiza en la zona muscular de las piernas, al caminar y aumenta con la distancia recorrida. Puede haber cambios en la coloración de la piel (palidez-cianosis), trastornos tróficos, déficit de pulsos arteriales, y factores de riesgo de enfermedad arterial periférica.⁽²²⁾ El diagnóstico se

confirma mediante angiografía periférica. No se constatan lesiones óseas.

La osteoporosis afecta globalmente entre el 50-80% de los pacientes trasplantados de riñón y puede causar dolor agudo cuando se complica con fracturas patológicas hasta en un 40% de los casos.⁽²³⁾ Es consecuencia a la rápida pérdida de masa ósea que se observa en los primeros meses del trasplante coincidente con altas dosis de corticoides. Las fracturas se localizan preferentemente a nivel vertebral lumbar acompañadas de intenso dolor. Teniendo en cuenta que todos nuestros pacientes fueron retrasplantados de riñón, con uso reiterado de esteroides, ninguno de nuestra serie de casos reportados padeció de lumbalgia. Tampoco se observa edema medular óseo en la osteoporosis.

Cabe mencionar que todos nuestros pacientes tuvieron hiperparatiroidismo secundario, con valores elevados de parathormona sérica al momento del inicio del cuadro doloroso. Esto sumado a la descalcificación, producto de los esteroides, predispone a que estos pacientes tengan mayor fragilidad ósea. No obstante, el hiperparatiroidismo secundario persistente produce calcificación de tejidos blandos y de cartílago, con zonas de descalcificación con resorción ósea subperiósticas fundamentalmente en manos, extremidad distal de clavículas y costillas. A diferencia de esto, en los pacientes con SDIC, los dolores óseos se centralizan en los pies y tobillos, con Rx normal y patrón de edema medular en la resonancia.

Otro aspecto a considerar además de los esteroides es si los ICN afectan el remodelado óseo, aunque ya existen evidencias publicadas en la bibliografía que sostienen que la ciclosporina ejercería un efecto directo en el metabolismo óseo.⁽²⁴⁾

En un estudio publicado por Tillman y col. en el año 2008,⁽²⁵⁾ con el mayor número de casos de síndrome doloroso en miembros inferiores post-trasplante renal reportados a la fecha, se constató como variables estadísticamente significativas un aumento en los valores de calcio sérico y fosfatasa alcalina varias semanas antes del inicio del cuadro clínico. En nuestro reporte de casos no observamos tales alteraciones en el laboratorio, y difiere con esta publicación en que nuestros pacientes fueron portadores de re-

trasplante renal y con hiperparatiroidismo persistente.

La polineuropatía puede ser causada por los ICN y en particular por el tacrolimus, los cuales pueden afectar las fibras del sistema nervioso periférico.⁽²⁶⁾ Los síntomas de neurotoxicidad leve ligada al tacrolimus incluyen cefaleas, temblores, disestesias, insomnio, pesadillas, fobia y trastornos del humor. No obstante, la neurotoxicidad no tiene repercusión ósea como el SDIC.

Por último, otra enfermedad que es obligatorio descartar es el Síndrome Distrofia Simpático Refleja (SDSR) que según la última actualización realizada por Kozin y col.⁽²⁷⁾ en 1981, se caracteriza por: a) dolor óseo intenso y constante, particularmente en manos, pies y rodillas, con características asimétricas, aunque también puede ser bilateral; b) signos y síntomas de trastornos vasomotores con aumento de la temperatura y sudoración; c) edema en extremidades; d) cambios tróficos en la piel. En coincidencia con SDIC presenta imágenes radiográficas negativas e iguales patrones centellográficos y en la RMI. Sin embargo, por todo lo anteriormente expuesto en cuanto a la clínica y forma de presentación, se puede descartar y diferenciar claramente.⁽⁶⁾

CONCLUSIONES

El SDIC es una entidad poco frecuente pero que afecta severamente la calidad de vida de los pacientes trasplantados, por lo que amerita que sea tenido en cuenta a fin de evitar demoras en el diagnóstico y/o tratamiento.

En este estudio se presentan 4 casos de SDIC relacionados exclusivamente al uso de tacrolimus como inmunosupresión de base y con la particularidad de que todos los pacientes son portadores de retrasplantes de riñón y de donantes cadavéricos. Cabe la posibilidad de que este grupo selecto de pacientes tenga una mayor predisposición o vulnerabilidad a desarrollar esta complicación, aunque no lo podemos aseverar.

El diagnóstico se estableció por la forma de presentación y ubicación del dolor, alta sospecha clínica con descarte de otras enfermedades, y fundamentalmente un patrón de imagen característico en las resonancias magnéticas.

Para finalizar cabe mencionar que a pesar de

la gran morbilidad que conlleva este síndrome, todos los casos fueron reversibles en el tiempo y no dejaron secuela alguna a largo plazo, a diferencia de otras enfermedades óseas. Recomendamos el uso temprano de la resonancia magnética en pacientes trasplantados con dolores óseos en ambos miembros inferiores.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Bouteiller G, Lloveras JJ, Condouret J, Durroux R, Durand D. [Painful polyarticular syndrome probably induced by cyclosporin in three patients with a kidney transplant and one with a heart transplant]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1989;56(11):753-5.
- 2) Puig I, Marí JM, Martínez-Miralles E, Perich X, Lloveras J, Mir M, Iñigo V, et al. Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the lower limbs in a renal transplant patient treated with tacrolimus. *Transplantation.* 2000;70(1):210-1.
- 3) Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, Allmann KH, Krause TM, Rump JA, et al. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. *Transpl Int.* 2001;14(1):16-23.
- 4) Melzack R, Katz J, Jeans ME. The role of compensation in chronic pain: analysis using a new method of scoring the McGill Pain Questionnaire. *Pain.* 1985;23(2):101-12.
- 5) Gauthier VJ, Barbosa LM. Bone pain in transplant recipients responsive to calcium channel blockers. *Ann Intern Med.* 1994;121(11):863-5.
- 6) Collini A, De Bartolomeis C, Barni R, Ruggieri G, Bernini M, Carmellini M. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome after organ transplantation. *Kidney Int.* 2006;70(7):1367-70.
- 7) Elder GJ. From marrow oedema to osteonecrosis: common paths in the development of post-transplant bone pain. *Nephrology (Carlton).* 2006;11(6):560-7.
- 8) Kida A, Ohashi K, Tanaka C, Kamata N, Akiyama H, Sakamaki H. Calcineurin-inhibitor pain syndrome following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2004;126(3):288.
- 9) Malat GE, Dupuis RE, Kassman B, Rhoads JM, Freeman K, Lichtman S, et al. Tacrolimus-induced pain syndrome in a pediatric orthotopic liver transplant patient. *Pediatr Transplant.* 2002;6(5):435-8.
- 10) Rahman AH, O'Brien C, Patchett SE. Leg bone pain syndrome in a patient with ulcerative colitis treated with cyclosporin. *Ir J Med Sci.* 2007;176(2):129-31.
- 11) Isaacs KL. Severe bone pain as an adverse effect of cyclosporin therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1998;4(2):95-7.
- 12) Lawson C, Fraser A, Veale D, Emery P. Cyclosporin treatment in psoriatic arthritis: a cause of severe leg pain. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(5):489.
- 13) Grotz W, Breitenfeldt K, Cybulla M. Immunosuppression and skeletal disorders. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):992-3.
- 14) Elder GJ. From marrow oedema to osteonecrosis: common paths in the development of post-transplant bone pain. *Nephrology (Carlton).* 2006;11(6):560-7.
- 15) Gurin L, Gohh R, Evangelista P. Pain syndrome with stress fractures in transplanted patients treated with calcineurin inhibitors. *Clin Kidney J.* 2012;5(1):13-6.
- 16) Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, Schwartz L, Augustine JE. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.* 2000;6(5):521-30.
- 17) Masaki T. Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995;35:235-55.
- 18) Smith JB, Araki H, Lefer AM. Thromboxane A2, prostacyclin and aspirin: effects on vascular tone and platelet aggregation. *Circulation.* 1980;62(6 Pt 2):V19-25.
- 19) Kou R, Greif D, Michel T. Dephosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase by vascular endothelial growth factor. Implications for the vascular responses to cyclosporin A. *J Biol Chem.* 2002;277(33):29669-73.
- 20) Coates PT, Tie M, Russ GR, Mathew TH. Transient bone marrow edema in renal transplantation: a distinct post-transplantation syndrome with a characteristic MRI appearance. *Am J Transplant.* 2002;2(5):467-70.
- 21) Fujii N, Ikeda K, Koyama M, Aoyama K, Masunari T, Kondo E, et al. Calcineurin inhibitor-induced irreversible neuropathic pain after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2006;83(5):459-61.
- 22) Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004;110(6):738-43.

- 23) Alis G, Alis M, Erturk T, Karayagiz AH, Berber I, Cakir U. Evaluation of Bone Disease in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2017;49(3):509-511.
- 24) Hetzel GR, Malms J, May P, Heering P, Voiculescu A, Mödder U, et al. Post-transplant distal-limb bone-marrow oedema: MR imaging and therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(11):1859-64.
- 25) Tillmann FP, Jäger M, Blondin D, Oels M, Rump LC, Grabensee B, et al. Post-transplant distal limb syndrome: clinical diagnosis and long-term outcome in 37 renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2008;21(6):547-53.
- 26) Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2009;22(3):269-78.
- 27) Kozin F, Ryan LM, Carrera GF, Soin JS, Wortmann RL. The reflex sympathetic dystrophy syndrome (RSDS). III. Scintigraphic studies, further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticosteroids, and proposed diagnostic criteria. *Am J Med.* 1981;70(1):23-30.

Recibido en su forma original: 7 de mayo de 2017
En su forma corregida: 26 de junio de 2017
Aceptación final: 21 de julio de 2017
Dr. Fabio Rubén Acosta
Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina
e-mail: acostafabio2005@yahoo.com.ar