

Insuficiencia respiratoria grave y bloqueo neuromuscular después de la administración de colistina



Severe respiratory failure and neuromuscular blockade after administration of colimycin

Las infecciones graves por microorganismos gramnegativos multirresistentes nos ha obligado a rescatar antibióticos que se encontraban en desuso por su toxicidad y efectos secundarios, pasando a ser hoy terapias de primera línea. Entre estos gérmenes, el *Acinetobacter baumannii* es conocido por su gran capacidad de sobrevivir en biofilmes y crear resistencias a distintos grupos de antimicrobianos, especialmente a los carbapenemes¹. Estas características lo han convertido en un excelente patógeno nosocomial y le han permitido emerger exponencialmente en la última década, tanto en España como en el resto de Europa, siendo la colistina el antibiótico con mayor actividad antimicrobiana¹⁻³. Por este motivo, consideramos de interés presentar el caso de un paciente que desarrolló una complicación rara e inusual tras la administración por vía intravenosa de colistina.

Se trata de un varón de 32 años, con espina bífida y enfermedad renal crónica (ERC), que presenta una úlcera de decúbito peritrocantérea de larga evolución, por la que ya había realizado varias líneas de tratamiento antibiótico. Tras presentar nuevos signos locales de infección, inicia un nuevo ciclo sin mejoría y por el deterioro clínico progresivo es derivado a nuestro centro, ingresando en la UCI en situación de shock séptico. A su ingreso, es diagnosticado de artritis séptica y osteomielitis femoral: se iniciaron medidas de resucitación, cobertura antibiótica de amplio espectro (meropenem y linezolid) y se realizó cirugía emergente de control del foco infeccioso. En las muestras microbiológicas se aislaron *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* y *Bacteroides fragilis* siendo la antibioterapia empírica adecuada. Su evolución en la UCI fue favorable, siendo trasladado a planta de hospitalización a las 2 semanas de su ingreso. Varios días más tarde, se aisló *Acinetobacter baumannii* XDR (*extensively drug resistant*) en la herida quirúrgica. Se inició colistina a 1 MUI/12 h durante 3 días, hasta que se completó la información microbiológica, en la que se mostraba una CMI para carbapenemes mayor de 32 y para colistina de 4. En dicho momento, se incrementó la dosis a 4,5 MUI/24 h y se asoció sulbactam por vía intravenosa.

A pesar del ajuste terapéutico, la situación del paciente obligó a una nueva reintervención y reingreso en nuestra unidad. A las 24 h de su llegada, el paciente presentó sufre de forma súbita un cuadro de insuficiencia respiratoria hipoxémica, incapacidad para una contracción muscular efectiva, parálisis flácida y, finalmente, apnea con necesidad de intubación inmediata. Tras valorar los posibles factores relacionados con ese episodio, se consideró que la ERC del paciente, junto con el aumento de la dosis de colistina (a elevadas dosis, dado la CMI del aislamiento), podría justificar el bloqueo neuromuscular secundario (dosis acumulada de 1.560 mg, 19 MUI). Ante esta alta sospecha, se suspendió el tratamiento, se inició meropenem (2 g/8 h en perfusión extendida) y se realizaron varias sesiones de hemodiálisis

(un total de tres), desapareciendo los síntomas y pudiendo ser extubado a las 48 h, sin incidencias.

En general, la buena tolerancia a los antibióticos puede dar lugar a que determinados efectos secundarios puedan pasar inadvertidos⁴. En la literatura existen múltiples factores de riesgo relacionados con la aparición de neurotoxicidad en relación con el uso de antimicrobianos: enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, mal estado nutricional, la hipoalbuminemia, la ERC y las edades extremas de la vida, entre otros^{4,5}. Ante su sospecha, se aconseja la sustitución del antimicrobiano, el tratamiento de soporte vital y la terapia de reemplazo renal si esta puede ser efectiva en la resolución de la toxicidad⁴⁻⁶.

En relación con la toxicidad por colistina, la expresión clínica desde el punto de vista neurológico puede ser muy variada, incluyéndose ataxia, diplopía, parestias, polineuropatía, síndrome miastenia gravis-like y bloqueo neuromuscular transitorio^{5,6}. Sabemos que este posible efecto neurotóxico puede encontrarse potenciado por otras medicaciones concomitantes que esté recibiendo el paciente (relajantes musculares, anestésicos, opiáceos entre otros⁶). A este problema se suma que, a día de hoy, la información sobre la farmacocinética y farmacodinámica de este fármaco es limitada, encontrándose aún en evaluación el desarrollo de regímenes específicos personalizados para cada paciente^{7,8}. Datos recientes indican que un aumento en la dosis alcanzaría mejor niveles séricos, lo que supondría un rango de mayor seguridad para el tratamiento de infecciones graves. Aun así, los autores indican que el aumento de la dosis debe realizarse de manera individualizada, extremando la vigilancia, ya que podría suponer un aumento en la frecuencia de efectos secundarios⁸.

Analizando nuestro caso, encontramos, por un lado, factores predisponentes no modificables, como la ERC y la enfermedad neurológica previa. Por otro lado, entre los factores modificables se identificaron el uso reciente (en las horas previas) de fármacos anestésicos, analgésicos opiáceos y relajantes musculares. A pesar que las últimas revisiones^{5,6} indican la inexistencia de casos de fracaso respiratorio secundario a bloqueo neuromuscular con el uso de colistina, en los últimos años se describen situaciones clínicas superponibles a la que presentamos^{9,10}. La relación causa-efecto, así como la mejoría clínica inmediata, nos hizo considerar la intoxicación por colistina como causa principal del mismo. No obstante, entendemos que hubiera sido interesante la monitorización de los niveles séricos del fármaco y la realización de estudios neurofisiológicos para completar el diagnóstico. No obstante, dadas las condiciones de presentación del cuadro y ciertas dificultades técnicas imposibilitaron su realización.

Concluimos que la incorporación a nuestra farmacoteca de antimicrobianos antiguos con un perfil de toxicidad y farmacocinética/dinámica no bien establecida nos obliga a los profesionales a mantenernos alerta ante posibles efectos secundarios poco habituales y comunicar aquellos que se detecten. Probablemente, en un futuro dispongamos de un perfil más preciso de eficacia y seguridad de los fármacos, que nos ayude a una dosificación individual de los mismos, sobre todo en poblaciones singulares, como la de los pacientes críticos.

Financiación

Los autores declaran no tener fuentes de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, et al. In vitro activity of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of *Acinetobacter* spp: Multicenter national study GEIH-REIPI-Ab 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:4-9.
- Villar M, Cano ME, Gato E, Garnacho-Montero J, Miguel Cisneros J, Ruíz de Alegría C, et al. Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection a reappraisal. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:202-10.
- Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: Clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:105-14.
- Grill MF1, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:381-931.
- Zhang J, Huang C, Li H, Yao Q, Xu J, Yuan J. Antibiotic-induced neurotoxicity in dialysis patients: A retrospective study. *Ren Fail*. 2013;35:901-5.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10:R27.
- Michalopoulos AS, Falagas ME. Colistin: Recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1:30.
- Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3284-94.
- Fernández AB, Pérez M, Soto L. Sudden respiratory muscle paralysis and apnea in a patient infected with multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* treated with intravenous colistin. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e357.
- Honore PM, Jacobs R, Lochy S, de Waele E, Van Gorp V, de Regt J. Acute respiratory muscle weakness and apnea in a critically ill patient induced by colistin neurotoxicity: Key potential role of hemoabsorption elimination during continuous venovenous hemofiltration. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013;6:107-11.

E. Fernández-Delgado*, J.J. Egea-Guerrero, M.D. Freire-Aragón, V. Rivera-Fernández y P. Durán-Martínez

Unidad de Neurocríticos, Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esperanzafernandezdelgado@gmail.com (E. Fernández-Delgado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2014.10.003>

Hemoperfusión con carbón activado en intoxicación por ácido valproico. A propósito de un caso



Hemoperfusion with activated charcoal on valproic acid poisoning. A case report

El ácido valproico (AV) es un fármaco de amplio espectro, usado en el tratamiento de la epilepsia, como estabilizador del ánimo y como profilaxis de la migraña. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación grave por AV pueden determinar depresión del sistema nervioso central, hipotensión, alteraciones hidroelectrolíticas, del equilibrio ácido-base, hiperamonemia, coma y la muerte¹.

No existe un antídoto específico. Informes anecdóticos describen la eficacia de la naloxona y la L-carnitina, pero los datos son insuficientes para establecer conclusiones firmes. Aunque los métodos de depuración extracorpórea se han utilizado para mejorar la eliminación del fármaco, las indicaciones y la eficacia de estos métodos no se han determinado completamente. Se han descrito varias técnicas extracorpóreas en el tratamiento de la intoxicación, pero ninguna ha prevalecido como terapia de elección². A continuación, presentamos un caso clínico a propósito del problema.

Mujer de 48 años, con antecedentes de depresión y reacción paranoide. Es traída a urgencias tras intento autolítico

con 300 mg de olanzapina y comprimidos de AV en cantidad desconocida. A su llegada al hospital se encuentra somnolienta, con leve disartria. Opioides y anfetaminas negativos en orina. Valorada por psiquiatría, deciden mantenerla en observación para seriar niveles de AV (primera determinación 49 mcg/ml). A las 24 h de observación hospitalaria se avisa a la Unidad de Cuidados Intensivos por empeoramiento del nivel de conciencia sin respuesta al tratamiento con naloxona ni flumazenil. En la exploración destaca TA: 80/60 mmHg; FC: 100 lpm; FR: 20 rpm; Sat 92% con reservorio de O₂; temperatura: 36 °C; GCS: 3. Se procede a intubación orotraqueal y ventilación mecánica para preservar la vía aérea. Se realiza TC craneal urgente que descarta edema cerebral u otras alteraciones significativas, ingresando posteriormente en la Unidad de Cuidados Intensivos. En la primera analítica realizada en dicha unidad destaca AV de 595 mcg/ml, amonio 281 mcg/dl, lactato 4,9 mmol/l y Na 152 mEq/l.

Dada la situación clínica se avisa al servicio de Nefrología para iniciar técnica de depuración extracorpórea, siendo instaurada la hemoperfusión (HP) con carbón activado (26 h postingestión), obteniéndose la siguiente evolución de los parámetros analíticos (tabla 1).

Se procedió a realizar una única sesión de HP con carbón activado, en un tiempo de 4 h, obteniéndose niveles fuera del rango de toxicidad en las primeras 24 h del tratamiento (de 595 a 151 a las 23 h) (fig. 1). Posteriormente se mantuvo sueroterapia hasta alcanzar niveles en