

Diálisis y Trasplante

CASO CLÍNICO

Síndrome confusional agudo asociado a colistina en trasplantada renal.

Saulo Fernández Granados, Ana Cristina Ródenas Gálvez, Selene González Nuez, M^a del Mar Lago Alonso, Noemí Esparza Martín, César García Cantón

Servicio de Nefrología¹. Servicio de Anatomía Patológica². Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas.

Palabras Clave

colistina, neurotoxicidad, trasplante renal, síndrome confusional agudo

Resumen

La colistina se ha convertido en el tratamiento de primera línea en las infecciones por bacterias multirresistentes. Presenta un margen terapéutico estrecho entre su eficacia terapéutica y su toxicidad. Se administra como colistimetato sódico, profármaco inactivo, cuya farmacocinética predispone a la población con insuficiencia renal, y en especial a la trasplantada, a un mayor riesgo de reacciones adversas. La neurotoxicidad presenta una gran variedad de manifestaciones, siendo las neuropsiquiátricas menos conocidas. Informamos de un caso de neurotoxicidad manifestado como síndrome confusional agudo en una paciente trasplantada renal a la que se le administró dosis elevadas para su aclaramiento de creatinina y que se resolvió en su totalidad tras la retirada del fármaco.

Keywords

colistin, neurotoxicity, kidney transplant, acute confusional syndrome

Acute confusional syndrome associated with colistin use in a renal transplant patient

Abstract

Colistin has become the first line treatment for multi-drug resistant infections. It has a narrow therapeutic margin between therapeutic efficacy and toxicity. It is given as sodium colistimethate, an inactive prodrug whose pharmacokinetics predispose people with kidney failure, especially the transplant patients, to high risk of adverse reactions. Neurotoxicity presents a range of symptoms, however, the neuropsychiatric symptoms are less known. We report a case of neurotoxicity with acute confusional syndrome in a renal transplant patient who was given high dose for her creatinine clearance. After the withdrawal of the drug, the patient fully recovered.

Introducción

La colistina se ha convertido en un tratamiento de primera línea en las infecciones por bacterias multirresistentes¹. Sus efectos secundarios más conocidos son la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad². Sin embargo, sus manifestaciones neuropsiquiátricas, al ser más infrecuentes, están peor definidas y por lo tanto resultan más difíciles de relacionar con el fármaco.

Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 46 años portadora de tercer injerto renal de donante cadáver desde noviembre 2017 por enfermedad renal crónica estadio 5 secundaria a nefropatía por reflujo y en tratamiento inmunosupresor con corticoides, tacrolimus y micofenolato que presenta síndrome confusional agudo el sexto día tras inicio de tratamiento antibiótico con colistina.

Ingresa en Nefrología en julio de 2018 por neumonía bilateral complicada con shock séptico y traslado posterior a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) donde presentó fracaso renal agudo que precisó hemodiálisis. Tanto en broncoaspirado como en hemocultivos se aisló *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo OXA 48 que se trató con 1 gramo de meropenem por vía endovenosa (iv) cada 8 h y 2.000.000 UI de colistina iv cada 12 h (peso: 70 Kg), en forma de colistimetato sódico (CMS). Presentó buena evolución clínica volviendo a Nefrología tras 5 días de tratamiento antibiótico.

En la madrugada del primer día en planta presenta cuadro de agitación psicomotriz con gran componente de ansiedad, alucinaciones de tipo visual y delirios de referencia, ruina y contenido sexual que mejoró parcialmente con haloperidol (TA: 170/95 mmHg, FC: 100 lpm. T^a: 37.5°C). La exploración neurológica fue normal. En la analítica presentaba Hb 9.2 g/dL, leucocitos 8000/mm³, plaquetas 50.000/mm³, procalcitonina 2.99 ng/mL, PCR 3.8 mg/dL, creatinina 2.79 mg/dL, GFR CKD-EPI 19.59 ml/min, urea 95 mg/dL, Na⁺ 140 mmol/L, K⁺ 4.3 mmol/L, Ca²⁺ 8.4 mg/dl. El TAC craneal fue normal. No se pudo realizar punción lumbar por trombopenia ampliándose cobertura antibiótica con ampicilina, caspofungina, vancomicina y ganciclovir.

La sintomatología persistió durante 48 horas cuando se decidió cambiar la colistina de vía endovenosa a inhalada con mejoría rápida de la sintomatología neuropsiquiátrica y permaneciendo desde entonces asintomática.

Discusión

La colistina tiene un margen terapéutico estrecho entre su eficacia terapéutica y su toxicidad. Se administra como CMS que es un profármaco inactivo que se transforma en medio acuoso a colistina que es la que tiene efecto farmacológico².

El CMS se elimina tanto por filtración glomerular como por secreción tubular³. En pacientes con función renal normal, la eliminación renal de CMS es mucho más rápida que su conversión a colistina recuperándose a las 24 horas de su administración alrededor de un 80% de la dosis sin transformar en orina⁴. La colistina es reabsorbida por los túbulos renales y aunque no está claro, parece que su eliminación es extrarenal⁵. En pacientes con insuficiencia renal hay menor filtración de CMS y, por lo tanto, menor reabsorción de colistina. Tanto el CMS como la colistina se eliminan con la diálisis por lo que tras la misma se deben administrar dosis adicionales⁶. La colistina nebulizada o intratecal tienen una mínima absorción sistémica lo que minimiza sus efectos tóxicos². La colistina pasa la barrera hematoencefálica solo en un 5% de su concentración plasmática. La acción bactericida de la colistina depende de su concentración y por lo tanto hay que tener en cuenta la concentración inhibitoria media del microorganismo a tratar⁴. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 2-7 horas de su administración endovenosa. Dada la lenta conversión de CMS a colistina y el tiempo para alcanzar su concentración máxima, se aconseja administrar una primera dosis de carga que solo depende del peso del paciente⁴. Sin embargo, la dosis de mantenimiento se ajusta solo dependiendo del aclaramiento de creatinina del paciente (tabla I)⁷. Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia son: la nefrotoxicidad (10-27%) y la neurotoxicidad (0-7%)⁸, cuyas manifestaciones (tabla II) se han relacionado con la alta unión e interacción que presenta la colistina con las neuronas debido en parte a su estructura lipídica⁸. La neurotoxicidad se considera dependiente de la dosis total acumulada, lo que justifica la aparición de síntomas tardíos⁹. Son especialmente sensibles los pacientes con insuficiencia renal, enfermedades neuromusculares o en tratamiento concomitante con aminoglucósidos, sedantes, relajantes musculares o corticoides^{2,3,6} y, curiosamente, aunque los efectos nefrotóxicos son equiparables en ambos sexos, los efectos neurotóxicos se observan con mayor frecuencia en mujeres¹⁰.

En resumen, se presenta un caso de síndrome confusional agudo con psicosis y alucinaciones en paciente trasplantada renal que apareció el sexto día de iniciado el tratamiento con CMS a dosis elevadas para su aclaramiento de creatinina y que se resolvió en su totalidad tras la retirada del fármaco. La paciente no presentó previamente ni parestesias ni vértigos lo que dificultó su diagnóstico. En conclusión, ante un síndrome confusional agudo de etiología desconocida se debería considerar la neurotoxicidad asociada a colistina.

Bibliografía

- 1 Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1333-41.
- 2 Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:178-88.

- 3 Luque S, Grau S, Berenguer N, Horcajada JP, Sorlí L, Montero MM, et al. Luces y sombras en el uso de colistina: falta mucho por conocer. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(4):287-96
- 4 Heavner MS, Claeys KC, Masich AM, Gonzales JP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations of Antibiotics of Last Resort in Treating Gram-Negative Infections in Adult Critically Ill Patients. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20 (5):1-10.
- 5 Landersdorfer CB, Nation RL. Colistin: how should it be dosed for the critically ill? *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36(1):126-35.
- 6 Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:449-65.
- 7 Medina J, Paciel D, Noceti O, Rieppi G. Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. *Rev Med Urug*. 2017;33(3):195-206.
- 8 Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10:R27.
- 9 Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72: 381-393.
- 10 Koch-Weser J, Sidel WW, Federman EB, et al. Adverse effects of sodium colistimethate: manifestations and specific rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med* 1970;72:857-68.