

Toxicidad neurológica por aciclovir en hemodiálisis

A. Gil Paraíso, M. Sierra, C. Gómez Alamillo y A. Sánchez Casajús

Servicio de Nefrología. Hospital San Millán. Logroño.

Señor director:

El aciclovir es un fármaco antivírico especialmente indicado en el tratamiento de infecciones por herpes simple y virus de la varicela-zoster (VHZ).

La farmacocinética de la molécula presenta una absorción oral baja, en torno al 20 %, con una escasa unión a proteínas plasmáticas, aproximadamente del 15 %, lo que la convierte en una molécula fácilmente dializable tanto por hemodiálisis como por diálisis peritoneal. Su vía de eliminación es casi exclusivamente renal, por filtración glomerular, con un pequeño componente de secreción tubular, y su vida media es de tres horas, que se prolonga hasta diecinueve-veinte horas en pacientes en anuria¹.

Es un fármaco bien tolerado con escasos efectos secundarios, fundamentalmente náuseas y vómitos, cefalea y rash cutáneo. Menos frecuentemente se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, mielosupresión y afectación neurológica generalmente en relación a la administración intravenosa².

Presentamos dos casos de neurotoxicidad por aciclovir en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis (HD) tras la administración oral del fármaco.

Caso 1

Varón de 67 años con IRC en programa de HD desde hace siete años, que presenta un cuadro de VHZ cervical izquierdo C-2 y C-4, prescribiéndose tratamiento oral con aciclovir a dosis de 800 mg/d. Tres días después inicia un cuadro de disminución del nivel de conciencia y obnubilación, al que se añaden movimientos de extremidades superiores tipo asterixis o flapping (lapsos de actividad muscular) con mioclonías ocasionales de las cuatro extremidades. Las determinaciones analíticas sanguíneas, así como de la punción lumbar, fueron totalmente ines-

pecíficas, descartando cualquier alteración iónica o metabólica. El TAC fue normal. El EEG mostró un moderado enlentecimiento generalizado de la actividad cerebral, con brotes de ondas lentas de morfología trifásica de predominio en vértex, correspondiente a un cuadro metabólico o tóxico. Con la sospecha de toxicidad por aciclovir se suspendió la administración del fármaco y, junto al efecto de sus sesiones de HD, se consiguió una rápida normalización del nivel de conciencia y una más lenta mejoría de las sacudidas de extremidades, persistiendo una ligera asterixis de escasa amplitud en manos hasta diez días después.

Caso 2

Mujer de 60 años con IRC secundaria a poliquistosis renal en programa de HD desde ocho meses antes, que presenta un cuadro de VHZ costal izquierdo D-10, D-11, para el que se pautan 1.600 mg/d de aciclovir oral. Cuatro días después inicia un cuadro de disminución de conciencia y desorientación, junto con afasia motora, ataxia y sacudidas de cuatro extremidades de tipo mioclónico. Los resultados analíticos sanguíneos y de la punción lumbar y el TAC cerebral tampoco mostraron ningún hallazgo. Tras la supresión del fármaco la mejoría fue evidente en cuarenta y ocho horas, persistiendo unos mínimos temblor y ataxia hasta cuatro días después.

DISCUSION

La neurotoxicidad por aciclovir es una complicación infrecuente que se describió en primer lugar en pacientes inmunosuprimidos, receptores de trasplante de médula ósea. La mayor incidencia de infecciones por VHZ y la asociación con otras drogas de alta toxicidad se convierten en factores de riesgo. La vía de administración en estos casos era siempre intravenosa^{3,4}. Posteriormente se han recogido nuevos casos en pacientes con leucemia⁵ y SIDA⁶ y otros donde el único factor predisponente ha sido la IR en programa de HD o CAPD tras su administración por vía intravenosa como por vía oral⁷⁻⁹.

Correspondencia: Dr. A. Gil Paraíso.
Servicio de Nefrología.
Hospital San Millán.
Autonomía de La Rioja, 3.
Logroño.

Las alteraciones neurológicas más frecuentes son temblor y mioclonías, aunque también se han descrito letargia, agitación, alucinaciones, trastornos del habla y casos graves de pérdida de conciencia, crisis convulsivas y cuadros de focalidad neurológica².

Los dos casos que presentamos son pacientes con IRC en programa de hemodiálisis que presentan toxicidad neurológica tres y cuatro días después de iniciar la toma de aciclovir. A pesar de recibir dosis bajas, el descanso de fin de semana con tres días sin diálisis actuó como factor favorecedor en ambos casos.

Los datos analíticos en sangre, LCR y el TAC descartaron patología metabólica e infecciosa; como único hallazgo destacó la presencia de ondas lentas de morfología trifásica en el EEG de predominio en vértex.

Como en el resto de casos referidos en la literatura, el cuadro fue reversible al suspender el tratamiento y eliminar el fármaco mediante diálisis, lo cual nos permite establecer relación causa-efecto³, aunque no disponemos de niveles del fármaco en sangre.

En cuanto a la causa, el acúmulo del fármaco en la IR favorecería la aparición de efectos secundarios como la neurotoxicidad, aunque hay autores que han sugerido una especial sensibilidad del SNC debido a la infección por el VHZ³.

Concluimos que es necesario un ajuste cuidadoso de la dosis de aciclovir en estos pacientes, tanto para

la administración oral como la intravenosa, con el fin de evitar la aparición de complicaciones neurológicas como las descritas.

Bibliografía

1. Blum MR, Liao SHT y De Miranda P: Overview of acyclovir pharmacokinetic disposition in adults and children. *Am J Med* 73(aR):186-92, 1982.
2. Haefeli UU, Schoenemberger R, Weis P y Ritz R: Acyclovir-Induced Neurotoxicity: Concentration-Side Effect Relationship in acyclovir overdose. *Am J Med* 94:212-5, 1993.
3. Wade JC y Meyers JD: Neurologic symptoms associated with parenteral acyclovir treatment after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 98:921-5, 1983.
4. Shepp DH, Dandliker PS y Meyers JD: Treatment of Varicella-Zoster Infection in severely immunocompromised patients. *N Engl J Med* 314:208-12, 1986.
5. Krigel RL: Reversible neurotoxicity due to oral acyclovir in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *J Infect Dis* 154:189, 1986.
6. Rocha JL, Marco MJ, Gil L y Cisneros JM: Toxicidad neurológica por aciclovir en un paciente con insuficiencia renal crónica y SIDA. *Nefrología* 13:88-9, 1993.
7. Ferré C, Espino A, Cruzado JM y Carratalá J: Toxicidad neurológica grave por aciclovir oral. *Med Clin (Barc)* 98:679, 1992.
8. Swan SK y Bennet WM: Oral aciclovir and neurotoxicity. *Ann Intern Med* 111:188, 1989.
9. Davenport A, Goel S y Mackenczie JC: Neurotoxicity of acyclovir in patients with ESR failure treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 20:647-9, 1992.