

# Neurotoxicidad por aciclovir oral y tópico en hemodiálisis

E. Verdú, J. Gómez Campderá, M. E. Alderobacocha y

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Señor director:

Recientemente hemos tenido la oportunidad de leer en su revista dos casos de neurotoxicidad por aciclovir después de su administración oral en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) sometidos a hemodiálisis<sup>1</sup>.

Cuando se sobrepasa la primera década de utilización de este antiviral, el aciclovir ha demostrado ser un fármaco altamente eficaz en el tratamiento de las infecciones producidas por la familia *Herpesviridae*. Paralelamente a su amplia difusión hemos encontrado en los últimos años una creciente descripción de cuadros neuropsiquiátricos en pacientes con IRCT atribuidos a este fármaco, tanto en su administración intravenosa como en la oral, más recientemente<sup>2-5</sup>. Sin embargo, se ha prestado poca atención a la dosificación tópica y su papel en la acumulación del antiviral responsable de la toxicidad nerviosa.

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de IRCT en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis que presentó graves trastornos neurológicos sugestivos de toxicidad por aciclovir, después de su administración tópica y oral, habiéndose realizado un cuidadoso ajuste de dosis de acuerdo a la función renal.

Mujer de 59 años de edad, diagnosticada de IRCT secundaria a nefropatía intersticial crónica en hemodiálisis desde hace 6 años. Acude al servicio de urgencias por cefalea intensa de localización orbitaria y hemicraneal izquierda, iniciándose tratamiento con carbamazepina ante el diagnóstico de sospecha de neuralgia del trigémino. Dos días más tarde se objetivan lesiones eritematosas vesiculadas en región periorbitaria izquierda, sugestivas de herpes zoster, sustituyéndose el fármaco por aciclovir oral (200 mg/12 horas). En los días posteriores es valorada por el Servicio de Oftalmología ante el de-

sarrollo de queratitis herpética ipsilateral, añadiéndose al tratamiento pomada oftálmica de aciclovir (1 aplicación/6 horas). Después de una semana de terapia la paciente comienza a presentar un síndrome confusional acompañado de disartria y alucinaciones auditivo-visuales, planteándose el diagnóstico diferencial entre toxicidad por aciclovir y encefalitis herpética. En la exploración física no se hallaron signos de focalidad neurológica. Se realizó una punción lumbar, obteniéndose un líquido claro, con 20 células/mm<sup>3</sup> (95% linfocitos) como único hallazgo patológico.

Las pruebas de imagen (TAC y RNM) no objetivaron lesiones del SNC y el EEG mostró una llamativa alteración cortical difusa. Se planteó como primera posibilidad la encefalopatía tóxica por aciclovir, suspendiéndose su administración y llevándose a cabo una sesión de hemodiálisis y de hemoperfusión. En las siguientes 24 horas no se apreció progresión de la sintomatología, realizándose una leve hemodiálisis, comenzando a remitir el cuadro clínico, que desapareció totalmente después de una tercera sesión 48 horas más tarde. Con anterioridad al inicio de la eliminación del fármaco y durante la misma se determinaron niveles plasmáticos y en LCR del aciclovir (tabla I).

**Tabla I.** Correlación clínica de los niveles plasmáticos y de LCR de aciclovir.

Tempo Muestra biológica	Clínica	Concentración ( $\mu\text{mol/l}$ )
Día 1 (Pre-1ª HD) Plasma	Alucinaciones	44,95
Día 1 (Pre-1ª HD) LCR	Sd. confusional	6,72
Día 1 (Post-1ª HD) Plasma	Sd. confusional Alucinaciones	22,54
Día 2 (Post-2ª HD) Plasma	Sd. confusional	3,25
Día 3 (Pre-3ª HD)	Sd. confusional leve	1,07
Día 3 (Post-3ª HD)	Asintomática	0,97

Correspondencia: Dr. F. J. Gómez Campderá.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Gregorio Marañón.  
Madrid.

La neurotoxicidad por aciclovir fue descrita en los primeros años de la década de los 80. Desde esta fecha se han publicado una amplia variedad de efectos adversos neuropsiquiátricos en un escaso porcentaje de pacientes que reciben la droga. Tomson y cols., en una de las primeras descripciones de estos cuadros, ya llamaron la atención de la especial susceptibilidad de los pacientes con IRCT en tratamiento sustitutivo para desarrollar dicha patología, debido a la especial farmacocinética del antiviral<sup>6, 7</sup>. La sintomatología componente del cuadro clínico puede ser muy florida y diversa. En nuestra experiencia encontramos un claro predominio de síntomas de orden psiquiátrico, tales como alucinaciones, delirios y alteraciones de conducta. Esto contrasta con lo descrito por otros autores, como Haefeli y cols., que en una recopilación de 24 pacientes destacaron una mayor incidencia de trastornos neurológicos<sup>8</sup>. En los últimos años, conforme se han conocido mejor los efectos adversos del fármaco, se ha llamado notablemente la atención sobre el adecuado ajuste de dosis tanto en la administración oral como en la parenteral. Pero aun siendo importante esto, no debemos pasar por alto que la vía tópica es ampliamente utilizada en el tratamiento de las infecciones herpéticas. La absorción del producto activo a través de la piel y las mucosas es impredecible, al venir determinada por factores locales individuales. En el caso descrito anteriormente, la paciente recibía terapia tópica con aciclovir, junto con dosis orales modificadas de acuerdo con la insuficiencia renal. Es, por tanto, compleja la valoración del auténtico papel que esta vía jugó en el desarrollo del cuadro neurotóxico anterior. Sin embargo, es difícil de comprender la existencia de niveles séricos de aciclovir tan desproporcionadamente elevados para la dosis oral aportada a la paciente si no es por una destacable absorción mucocutánea del fármaco. Debe destacarse que los niveles séricos del antiviral se correlacionaron de forma excelente con la evolución clínica, tal y como se ha descrito en otras series de la literatura<sup>9</sup>. En la actualidad no es posible todavía establecer un rango terapéutico adecuado, habiéndose observado en la experiencia clínica una mayor frecuencia de manifestaciones neuropsiquiátricas con concentraciones superiores a 20  $\mu\text{mol/L}$ . Por el contrario, otros autores no han obje-

tivado sintomatología alguna en pacientes con niveles mantenidos por encima de los 30  $\mu\text{mol/L}$ , relacionando este hecho con la existencia de factores idiosincrásicos<sup>8</sup>.

La hemodiálisis resultó altamente efectiva en la eliminación del aciclovir, objetivándose una rápida remisión de la sintomatología neurológica tras la realización de tres sesiones de hemodiálisis, tal y como se describe en la literatura<sup>2, 3, 10</sup>. En cuanto al papel desempeñado por la hemoperfusión en esta enfermedad, difícilmente puede ser separado del protagonismo de la hemodiálisis al utilizarse conjuntamente en una sesión; pero en nuestra experiencia y de acuerdo con otros autores, no parece aportar ventajas sobre ésta<sup>7</sup>.

Sin duda, más estudios serán necesarios en un futuro para establecer el verdadero protagonismo de la vía tópica en esta patología, cada vez más frecuentemente descrita en pacientes con IRCT en programa de hemodiálisis.

## Bibliografía

1. Gil Paraiso A, Sierra M, Gómez Alamillo C, Sánchez Casajús: Toxicidad neurológica por aciclovir en hemodiálisis. *Nefrología XXVI* (1): 96-97, 1996.
2. Beales P, Almond MK, Kwan JTC: Acyclovir neurotoxicity following oral Therapy: prevention and treatment in patients on Haemodialysis. *Nephron* 66: 362-363, 1994.
3. Fukunishi I, Inada T, Horie Y: Manic symptoms caused by acyclovir in a Hemodialysis patient. *Nephron* 67: 494, 1994.
4. Ferré C, Espino A, Cruzado JM, Carratalá J: Toxicidad neurológica grave por aciclovir oral. *Med Clin* 98: 679, 1992.
5. Gill MJ, Burgess E: Neurotoxicity of acyclovir in end stage renal disease. *JAntimicrob Chemother* 25 (2): 300-301, 1990.
6. Tomson CR, Goodship THJ, Rodger RSC: Psychiatric side-effects of acyclovir in patients with chronic renal failure. *Lancet* II: 385-386, [1985].
7. Laskin OL, Longstreth JA, Whelton A, Krasny HC, Keeney RE, Rocco L, Lietman PS: Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. *Am J Med* 20: 197-201, 1982.
8. Haefeli WE, Schoenenberger RAZ, Weiss P, Ritz RF: Acyclovir-induced neurotoxicity: concentration-side effect relationship in acyclovir overdose. *Am J Med* 94: 212-215, 1993.
9. MacDiarmid-Gordon AR, Connor M, Beaman M, Ackrill P: Neurotoxicity associated with oral acyclovir in patients undergoing dialysis. *Nephron* 62: 280-283, 1992.
10. Krasny HC, Liao SH, De Miranda P, Laskin OL, Whelton A, Lietman PS: Influence of Hemodialysis on acyclovir pharmacokinetics in patients with chronic renal failure. *Am J Med* 20: 202-204, 1982.