

# Encefalopatía por baclofeno en la insuficiencia renal avanzada

Florencio García-Martín<sup>1</sup>, Álvaro Sánchez-Ferro<sup>2</sup>, Rosa A. Saiz-Díaz<sup>2</sup>, Juan Ruiz-Morales<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

*Nefrología Sup Ext 2012;3(6):81-4*

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2012.Dec.11521

## RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente en tratamiento con baclofeno que sufrió una encefalopatía grave coincidiendo con el empeoramiento de la función renal. En tratamiento con hemodiálisis periódicas, presentó un nuevo episodio coincidiendo con la reintroducción del baclofeno. Revisamos los 29 casos publicados de encefalopatía por baclofeno en pacientes con insuficiencia renal. La administración de baclofeno debe evitarse en estos pacientes.

**Palabras clave:** Síndrome confusional agudo. Baclofeno. Insuficiencia renal. Electroencefalograma.

## INTRODUCCIÓN

El baclofeno (ácido 4-beta clorofenilo-gamma-aminobutírico) es un relajante muscular agonista del ácido gamma-aminobutírico que se utiliza, entre otras indicaciones, como antiespástico en lesiones de primera motoneurona, siendo ejemplos frecuentes los traumatismos medulares o la esclerosis múltiple<sup>1</sup>.

Desde su introducción en la clínica a finales de los años sesenta, además de su eficacia terapéutica se vio su potencial papel neurotóxico<sup>2</sup>. La disminución del filtrado glomerular es un factor predisponente de intoxicación por su eliminación preferentemente renal<sup>3</sup>. Por otra parte, en pacientes con insuficiencia renal se observan cuadros de encefalopatía secundarios a alteraciones hidroelectrolíticas, a la propia uremia, secundarios al tratamiento dialítico y por toxicidad medicamentosa; por lo que la encefalopatía por fármacos en pacientes con insuficiencia renal plantea un reto diagnóstico<sup>4</sup>.

La determinación de niveles plasmáticos de baclofeno solamente se lleva a cabo en determinados centros, por lo que, además de la sospecha clínica, el estudio electrofisiológico puede servir como apoyo diagnóstico y también en casos de encefalopatía con niveles no tóxicos del fármaco<sup>5</sup>. Presentamos un paciente con insuficiencia renal crónica que sufrió un cuadro de intoxicación aguda recurrente por baclofeno, en el que

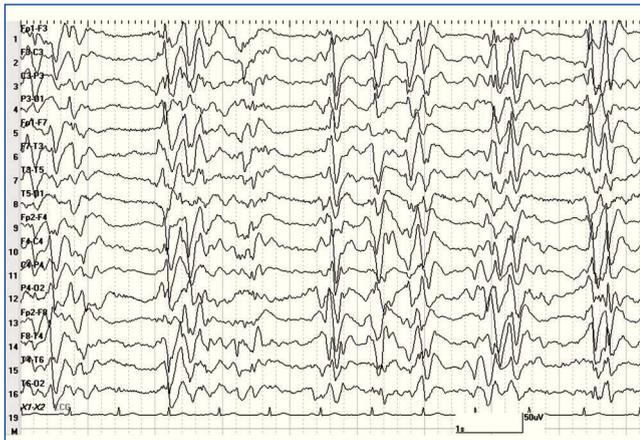
se analizan sus características clínicas, electroencefalográficas, y su manejo.

## CASO CLÍNICO

Varón de 41 años parapléjico desde los 7 años de edad por accidente de tráfico, con enfermedad renal poliquística autosómica dominante. Requería autosondaje vesical por vejiga neurogénica, lo que le había condicionado infecciones urinarias de repetición con episodios de pielonefritis e infección de quistes renales. Ingresó para nefrectomía izquierda por quistes complicados; en ese momento su creatinina plasmática (Crs) era de 2,9 mg/dl, con un aclaramiento de creatinina (Ccr) de 36 ml/min; seguía en tratamiento con baclofeno 50 mg/día por espasticidad en miembros inferiores.

En el posoperatorio presentó sangrado del lecho quirúrgico y septicemia por *Escherichia coli*, que se trató con meropenem (500 mg/día). Se objetivó un empeoramiento de la función renal (Crs 5,6 mg/dl, Ccr de 5 ml/min y disminución de la diuresis a 500 ml/día), por lo que se inició tratamiento con hemodiálisis (HD). Una semana más tarde presentó de forma brusca cuadro de agitación, disminución del nivel de conciencia, pérdida de fuerza en miembros superiores y movimientos estereotipados. En la tomografía axial computarizada craneal y en la resonancia magnética no se evidenciaron alteraciones estructurales. El electroencefalograma (EEG) presentaba un trazado constituido por una actividad de fondo lenta, donde se intercalaban ondas agudas trifásicas y bifásicas con alguna punta entremezclada, apareciendo de forma periódica o semiperiódica con

**Correspondencia:** Florencio García Martín  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.  
florenciogarcia@yahoo.es



**Figura 1. Encefalograma.**

Trazado electroencefalográfico del primer episodio donde se puede ver un marcado enlentecimiento de la actividad de fondo con frecuentes elementos periódicos constituidos por ondas trifásicas de distribución generalizada.

una distribución generalizada, lo que sugería en el contexto del paciente la posibilidad de un origen comicial sobre un registro de encefalopatía (figura 1).

Se inició tratamiento con fenitoína, y posteriormente con levitiracetam por vía endovenosa, y se suspendió el tratamiento oral que venía recibiendo ante la sospecha de estatus no convulsivo asociado a encefalopatía de causa tóxico-metabólica. A las 48 horas el paciente persistía con el cuadro confusional, pero sin los episodios estereotipados. Se intensificó el tratamiento con HD diaria y, en el plazo de dos semanas, se normalizó progresivamente su situación clínica y electroencefalográfica (episodio 1).

A las seis semanas del cuadro referido, estando aún en tratamiento con fenitoína y levitiracetam, se reintrodujo su tratamiento habitual con baclofeno a una dosis de 45 mg/día, y a las 36 horas presentó un nuevo cuadro de agitación, movimientos estereotipados y disminución del nivel de conciencia; el EEG era superponible al del primer episodio. Se intensificó la HD y a los dos días vuelve a mejorar de su estado general, recuperándose completamente a las 72 horas (episodio 2).

## DISCUSIÓN

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción del baclofeno, aunque se cree que el fármaco actúa a nivel de la médula espinal como agonista gabaérgico tipo B, inhibiendo la transmisión de impulsos nerviosos al aumentar la actividad de interneuronas inhibitorias. Como el baclofeno en dosis elevadas ocasiona una depresión del sistema nervioso central, se ha postulado que el fármaco también actúa a nivel supraespinal<sup>6</sup>.

En pacientes sanos, la dosis habitual de baclofeno es de entre 15 y 80 mg/día; el rango terapéutico se sitúa en niveles plasmáticos entre 80 y 400 ng/ml, y la vida media es de 4,5-6,8 horas. Su peso molecular es de 213 Da, con un volumen de distribución de 0,83-2,4 l/kg, es moderadamente lipofílico y el 30 % se une a proteínas plasmáticas. Se absorbe rápidamente, excretándose entre el 69-85 % sin cambios por orina y el 15 % se metaboliza a nivel hepático<sup>7</sup>.

La intoxicación aguda asociada a baclofeno se manifiesta como encefalopatía, depresión respiratoria, hipotonía muscular e hiporreflexia generalizada. Puede asimismo asociar clínica comicial<sup>3,5</sup>.

Nuestro paciente seguía tratamiento crónico con dosis no ajustadas a su función renal, que había sido bien tolerado. Tras la pérdida de función renal secundaria a la nefrectomía, desarrolló un cuadro de encefalopatía grave, cuyo origen inicial se postuló como multifactorial al coexistir varias circunstancias como anemia, infección, uremia y tratamiento antibiótico (con potencial capacidad de disminuir el umbral convulsivo al tratarse de un carbapenem) y que los hallazgos del EEG podrían orientar a una encefalopatía difusa con un elemento de comicialidad añadido. Se cubrieron ambas posibilidades al instaurar tratamiento con HD y antiépiléticos, recuperando a los 15 días del inicio del cuadro la situación premórbida, con la normalización del EEG.

El segundo episodio acontece (estando el paciente en tratamiento antiépilético y con HD periódicas) a las 36 horas de reiniciar tratamiento con 45 mg/día de baclofeno y con un patrón en el EEG idéntico al registrado durante la fase aguda del cuadro previo; en esta situación se instauró HD de forma precoz y diaria, pero la normalización del nivel de conciencia tardó dos días. Aquí se estableció definitivamente una probable relación causal del fármaco con los episodios, al haber eliminado el factor metabólico coexistente y reaparecer las alteraciones clínicas y electroencefalográficas, por lo que se procedió a retirar el fármaco del tratamiento con resolución del cuadro.

En la literatura revisada (PubMed), encontramos 29 casos bien documentados de neurotoxicidad por baclofeno en pacientes con insuficiencia renal<sup>3,8-21</sup>, 8 en situación prediálisis o tratamiento conservador, 16 en HD y 4 en diálisis peritoneal ambulatoria (tabla 1). Aunque la dosis total recibida hasta la aparición de síntomas varió de 5 mg hasta los 5400 mg, en los pacientes con insuficiencia renal fue significativamente más elevada que en los que estaban en tratamiento sustitutivo ( $952 \pm 1937$  vs.  $39,2 \pm 29,5$  mg;  $p = 0,05$ ).

En la encefalopatía por baclofeno la HD es eficaz; tras 4 horas se elimina más del 79 % del baclofeno plasmático, y la vida media se acorta de 15,5 a 2,06 horas<sup>16</sup>. Por este motivo, el tiempo de recuperación del nivel de conciencia tras la supresión del fármaco fue menor en los casos tratados con intensificación de la diálisis ( $52,8 \pm 39$  vs.  $95,4 \pm 55$

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con insuficiencia renal y encefalopatía por baclofeno**

Referencia	Edad (años)	Sexo	Crs (mg/dl)	T° diálisis (años)	Dosis baclofeno		Tto	Aparición (horas)	Recuperación (horas)
					Diaria (mg/intervalo)	Total (mg)			
Dahlin PA (1984) <sup>8</sup>	64	V	2,8		20 tid	5400		55	96
White WB (1985) <sup>9</sup>	74	M	1,8		10 tid	2040		96	36
Mery JP (1987) <sup>10</sup>	85	V	4,5		10 tid	90		72	48
Chen KS (1997) <sup>3</sup>	72	M	3,4		10 bid	40		40	96
	66	M	4,5		5 qid	25		28	200
Chou CL (2006) <sup>18</sup>	68	V	3,4		5 tid	60		96	72
	72	M	4,8		5 tid	30	HD	48	12
El-Husseini A (2011) <sup>21</sup>	75	V	4,3		10 tid	60	HD	24	4
Caso actual, episodio 1	42	V	2,9		12,5 qid	500	HD	150	336
Seyfert S (1981) <sup>22</sup>	48	M	HD	?	10 sid	40	HD	96	24
	29	M	HD	?	10 sid	70	HD	120	24
Himmelsbach FA (1992) <sup>11</sup>	57	V	HD	?	10 qid	40	HD	24	96
Lee TH (1992) <sup>12</sup>	64	V	HD	0,6	12,5 tid	12,5	HD	3	132
Chen KS (1997) <sup>3</sup>	65	V	HD	2	10 tid	40	HD	24	72
	55	V	HD	3	5 tid	45	HD	72	72
	39	M	HD	3	5 tid	35	HD	58	48
	39	V	HD	1,5	5 tid	15	HD	20	48
	66	M	HD	4	5 qid	20	HD	80	120
	47	M	HD	16	10 tid	20	HD	20	96
Peces R (1998) <sup>13</sup>	69	V	HD	1,5	5 tid	20	HD	36	< 4
	71	V	HD	9	10 tid	120	HD	96	< 4
Bassilios N (2000) <sup>14</sup>	65	V	HD	0,5	5 sid	20	HD	96	< 4
Wu VC (2005) <sup>16</sup>	70		HD	14	5 tid	45	HD	72	8
Quintana LF (2006) <sup>17</sup>	73	V	HD	8	5 sid	5	HD	< 8	72
Su W (2009) <sup>20</sup>	61	V	HD	?	5 tid	15	HD	12	24
Caso actual, episodio 2	42	V	HD	0,1	12,5 qid	70	HD	36	48
Chen KS (1997) <sup>3</sup>	63	M	CAPD	6	5 tid	45	HD	40	120
Chen YC (2003) <sup>15</sup>	50	V	CAPD	1,5	5 qid	85	CAPD	108	48
	58	V	CAPD	3	5 tid	25	CAPD	36	72
	76	V	CAPD	0,25	10 tid	20	CAPD	36	48
Lois F (2006) <sup>19</sup>	75	V	CAPD	1,4	5 tid	90	CAPD	164	4

CAPD: diálisis peritoneal continua ambulatoria; Crs: creatinina sérica; HD: hemodiálisis periódicas; M: mujer; T° diálisis: duración del tratamiento sustitutivo; Tto: tratamiento de la intoxicación; V: varón. Aparición: desde la toma de baclofeno hasta el inicio del cuadro; Recuperación: desde el inicio del cuadro hasta la normalización del nivel de conciencia. Posología, sid: un vez al día; bid: dos veces al día; tid: tres veces al día; qid: cuatro veces al día.

horas,  $p = 0,038$ ) que en los que solamente recibieron medidas de soporte<sup>3,11-16,19-22</sup>.

Aunque en todos los casos analizados estaba clara la asociación de la neurotoxicidad con el baclofeno, solamente en algunos casos se determinaron niveles plasmáticos. Otro aspecto importante a la hora de establecer el papel etiológico del baclofeno es el trazado electroencefalográfico. Este podría encuadrarse en lo que se ha denominado en la literatura anglosajona como PSIDDS (descargas periódicas generalizadas de intervalo corto, en su acrónimo en inglés), que son generalmente complejos de ondas agudas, puntas y polipuntas, que se repiten cada 0,5 a 4 segundos. Dicha actividad periódica puede encontrarse en una serie de

trastornos con afectación difusa del encéfalo de diversa índole (estatus no convulsivo, encefalopatía hepática, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), relacionándose también con determinadas intoxicaciones por fármacos y en especial con el baclofeno<sup>3,17,22-24</sup>.

En conclusión, la administración de baclofeno en pacientes con insuficiencia renal puede desencadenar un cuadro de neurotoxicidad con un patrón típico de EEG, lo que lo diferencia de otros cuadros de encefalopatía. Su uso debe evitarse por el riesgo de intoxicación aun con dosis bajas. Aunque la recuperación del nivel de conciencia es más tardía que la normalización de los niveles plasmáticos, el tratamiento con HD acorta significativamente el período de recuperación.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Young RR, Delwaide PJ. Spasticity (second of two parts). *N Engl J Med* 1981;304:96-9.
- Hudgson P, Weightman D. Baclofen in the Treatment of Spasticity. *Br Med J* 1971;4(5778):15-7.
- Chen KS, Bullard MJ, Chien YY, Lee SY. Baclofen toxicity in patients with severely impaired renal function. *Ann Pharmacother* 1997;31:1315-20.
- Seifter JL, Samuels MA. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol* 2011;31:139-43.
- Boutte C, Vercueil L, Durand M, Vincent F, Alvarez JC. Apport de l'EEG dans le diagnostic d'une intoxication au baclofène. *Neurophysiol Clin* 2006;36:85-9.
- Misgeld U, Bijak M, Jarolimek W. A physiological role for GABAB receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol* 1995;46(4):423-62.
- Wuis EN, Dirks MJ, Termand EF, Vree TB, Van der Kleijn E. Plasma and urinary excretion kinetics of oral baclofen in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:181-4.
- Dahlin PA, George J. Baclofen toxicity associated with declining renal clearance after ibuprofen. *Drug Intell Clin Pharm* 1984;18:805-8.
- White WB. Aggravated CNS depression with urinary retention secondary to baclofen administration. *Arch Intern Med* 1985;145:1717-8.
- Mery JP, Kenouch S. Oral baclofen may be effective in patients with spasticity due to spinal cord injury or disease. *Am J Kidney Dis* 1987;10:326.
- Himmelsbach FA, Kohler E, Zanker B, Wandel E, Kramer G, Poralla T. Toxic effect of baclofen in chronic haemodialysis and renal transplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:733-7.
- Lee TH, Chen SS, Su SL, Yang SS. Baclofen intoxication: report of four cases and review of the literature. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:56-62.
- Peces R, Navascués RA, Baltar J, Lares AS, Álvarez-Grande J. Baclofen neurotoxicity in chronic haemodialysis patients with hiccups. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1896-7.
- Bassilios N, Launay-Vacher V, Mercadal L, Deray G. Baclofen neurotoxicity in a chronic haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:715-6.
- Chen YC, Chang CT, Fang JT, Huang CC. Baclofen neurotoxicity in uremic patients: is continuous ambulatory peritoneal dialysis less effective than intermittent hemodialysis? *Ren Fail* 2003;25:297-305.
- Wu VC, Lin SL, Lin SM, Fang CC. Treatment of baclofen overdose by haemodialysis: a pharmacokinetic study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:441-3.
- Quintana LF, Lladó A, Butjosa M, Santamaría J, Torras A, Poch E. Encefalopatía asociada a baclofeno como tratamiento del hipo refractario en un paciente en hemodiálisis. *Nefrología* 2006;26:486-8.
- Chou CL, Chen CA, Lin SH, Huang HH. Baclofen-induced neurotoxicity in chronic renal failure patients with intractable hiccups. *South Med J* 2006;99:1308-9.
- Lois F, Wallemacq P, de Tourtchaninoff M, Vanbinst R, Laterre PF, Goffin E, et al. Prolonged unconsciousness in a patient on automated peritoneal dialysis. *Eur J Emerg Med* 2006;13:361-3.
- Su W, Yegappan C, Carlisle EJ, Clase CM. Reduced level of consciousness from baclofen in people with low kidney function. *BMJ* 2009;339:b4559.
- El-Husseini A, Sabucedo A, Lamarche J, Courville C, Peguero A. Baclofen toxicity in patients with advanced nephropathy: proposal for new labeling. *Am J Nephrol* 2011;34:491-5.
- Seyfert S, Kraft D, Wagner K. Baclofen toxicity during intermittent dialysis. *Nervenarzt* 1981;52:616-7.
- Lazzarino LG, Nicolai A, Valassi F. Acute transient cerebral intoxication induced by low doses of baclofen. *Ital J Neurol Sci* 1991;12:323-5.
- Kumar G, Sahaya K, Goyal MK, Sivaraman M, Sahota PK. Electroencephalographic abnormalities in baclofen-induced encephalopathy. *J Clin Neurosci* 2010;17:1594-6.