

Colistin asociado a bloqueo neuromuscular postanestésico prolongado. reporte de caso clínico

Colistin associated postanesthetic prolonged neuromuscular blockade: case report

Lizeth Vargas Soto^{1,a}

Resumen

En los últimos años se ha reconsiderado la utilización de antibióticos como el colistin en infecciones por microorganismos multiresistentes, esta situación ha ocasionado el resurgimiento de las reacciones adversas como la nefrotoxicidad y neurotoxicidad que provocaron su abandono en los 80s. Se presenta caso clínico de paciente femenina de 75 años que manifiesta toxicidad neurológica con bloqueo neuromuscular residual postanestésico asociado a tratamiento con colistin.

Palabras claves: Bloqueo neuromuscular prolongado, colistín, anestesiología

Abstract

In recent years there has been reconsidered the use of antibiotics such as colistin in infections caused by multiresistant microorganisms, this situation has caused the resurgence of adverse reactions such as nephrotoxicity and neurotoxicity that led to its abandonment in the 80s. Herein, we present a case of a 75 years old woman with neurotoxicity associated with colistin treatment manifested by postanesthesia prolonged neuromuscular blockade

Keywords: prolonged neuromuscular blocking, colistin, anesthesiology

En los últimos años se ha visto un gran aumento en la prevalencia de infecciones por bacterias multidrogaresistentes, situación que ha causado la reconsideración de antibióticos utilizados hace más de medio siglo como es el caso del colistin, una polimixina descubierta en 1947 con reconocida efectividad contra bacterias Gram negativas incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*¹. Sin embargo, la formulación intravenosa de colistin fue abandonada en la mayoría de los países del mundo a principios de los años 80s, debido a reportes de su alta incidencia de nefrotoxicidad². La nefrotoxicidad por colistin ha sido bien descrita pero su potencial neurotoxicidad no se ha reportado en la literatura reciente³. Se presenta un caso de neurotoxicidad manifestada por prolongación del bloqueo neuromuscular por relajantes musculares asociado a administración endovenosa de colistin.

Presentación del caso

Paciente de sexo femenino de 75 años de edad re-ingresada al hospital con diagnóstico de herida postquirúrgica en región toraco-lumbar infectada por *Escherichia coli*, con antecedente de fijación de columna por fractura a nivel de L1 un mes atrás, la cual fue realizada bajo anestesia general balanceada sin complicaciones, reingresa programada para aseo quirúrgico.

La paciente durante su internación fue sometida a limpiezas

quirúrgicas de la herida infectada, en once oportunidades previas, algunas bajo sedación profunda y la mayoría bajo anestesia general balanceada con paciente intubada, todas en posición decúbito ventral y sin complicaciones. El último cultivo y antibiograma de la herida quirúrgica identifica infección por *Pseudomonas spp* únicamente sensible a colistin y aztreonam y paciente empezó a recibir colistin 200 mg cada 12 hrs. dos días previos a la realización del procedimiento, resto del tratamiento sin cambios.

Al examen físico paciente en regular estado general conciente, orientada en las tres esferas, con peso de 68 kg, PA 100/64, FC 95 latidos/min, temperatura 36,7°C, FR 12 resp/min, región dorso lumbar con apósito herméticamente sellado, extremidades inferiores con edema fóvea (++) hasta rodilla, resto del examen sin alteraciones. Laboratorios de control 48 hrs posteriores a la última limpieza quirúrgica: Hb 10,6g/dl, Hto 33%, Leucocitos 7 100/mm³, plaquetas 265 000/mm³, Tiempo de protrombina 14,4", Act. 71,3 %, INR 1,29, glucemia 73 mg/dl, urea 29 mg/dl, creatinina 0,9 mg/dl, Na+ 136 meq/L, K+ 4 meq/L.

La limpieza quirúrgica se llevó a cabo bajo anestesia general balanceada, inducción endovenosa con fentanil 120 ug, tiopental 300 mg, atracurio 30 mg, luego de la intubación se realizó el mantenimiento anestésico con sevoflurano a 1-1,3 vol%, con oxígeno al 100% como gas transportador. La paciente ingresa y se mantiene hemodinámicamente estable pero ligeramente taquicárdica con frecuencias entre 90 a 105 latidos por minuto. El procedimiento quirúrgico duró 40 min, sin embargo al cabo de una hora, tiempo suficiente para metabolismo del relajante muscular, no tenía ventilación espontánea, por lo que se decide revertir el bloqueo

¹Servicio de Anestesiología Hospital Clínico Viedma, Cochabamba, Bolivia

^a Médico-Anestesióloga.

*Correspondencia a: Lizeth Vargas Soto

Correo electrónico: vargassliz@gmail.com

Recibido el 08 de mayo de 2016. Aceptado el 20 de mayo de 2016.

neuromuscular con neostigmina 2 mg EV, mas atropina 0,3 mg, obteniendo ventilación espontánea adecuada y se procede a extubar a la paciente.

Después de 15 a 20 min post extubación la paciente presenta dificultad respiratoria que llega a la insuficiencia respiratoria, signos de reojarización y somnolencia, por lo cual es reintubada y conectada a ventilación mecánica, presentando presiones de vía aérea dentro de parámetros normales y al analizador de gases muestra etCO_2 de 50 mmHg, se conecta a monitoreo del bloqueo neuromuscular con Tren de Cuatro (TOF, por sus sigla del inglés Train of Four) que muestra abolición de las cuatro respuestas motoras, asimismo se realiza gasometría arterial (pH 7,22; pCO_2 47,3 mmHg, pO_2 97,3 mmHg, SatO_2 95,9%, Lactato 2,0 mmol/l HCO_3^- 20 mmol/L). La paciente queda con ventilación mecánica hasta que inicia esfuerzo ventilatorio, que se presentó 8 hrs después de la finalización del procedimiento quirúrgico, queda por 2 hrs mas, conectada a máquina de anestesia con ventilación espontánea para posteriormente ser extubada con ventilación espontánea con volumen tidal de 400 ml y FR 16 resp/min, manteniendo pCO_2 de 30 a 32 mmHg sin embargo presenta un estado neurológico de desorientación, no hay signos de focalización y los reflejos están presentes. Posteriormente es manejada por neurología y Unidad de Terapia Intensiva por la probabilidad de infección del sistema nervioso central debido a la vecindad de la herida quirúrgica toraco-lumbar infectada, situación que fue descartada por una punción lumbar con líquido cefalorraquídeo claro con citoquímico dentro de parámetros normales.

A las 24 hrs, posteriores al evento, la paciente presentó disfunción renal que requirió hemodiálisis, momento en el cual se discontinuó el colistin con mejoría de los signos neurológicos sin embargo posteriormente presentó evolución a sepsis, por lo cual se reinició el tratamiento con colistin 48 hrs después. Paciente fallece al 5to día post operatorio con diagnóstico de sepsis e insuficiencia renal aguda.

Discusión

Colistin también llamado polimixina E, es un antibiótico perteneciente al grupo de las polimixinas que actúan sobre las bacterias Gram negativas a través de su unión a los lipopolisacáridos y fosfolípidos de la membrana celular bacteriana aumentando su solubilidad y produciendo fuga de los componentes intracelulares que finalmente lleva a la destrucción de la bacteria². Introducido hace más de 50 años, el uso clínico de colistin fue asociado rápidamente con su potencial nefrotoxicidad y neurotoxicidad, aunque también se han reportado otras reacciones como las alérgicas. Desde el inicio de su utilización en 1961 hasta 1973 se reportaron casos de parálisis muscular como parte de las manifestaciones de neurotoxicidad. En 1970, Koch-Weser y cols. reportaron el desarrollo de manifestaciones de neurotoxicidad en 7,3% de los pacientes en tratamiento con colistin y en 2,1 % de ellos, esta neurotoxicidad se manifestó como insuficiencia respiratoria y apnea⁴.

La interacción del colistin con las neuronas, especialmente

con aquellas que tienen alto contenido lipídico, se ha asociado a su neurotoxicidad, cuyas manifestaciones clínicas incluyen parestesias, especialmente perioral, náuseas, vómitos, mareos, miopatía, confusión mental, psicosis y convulsiones⁵, sin embargo la complicación neurotóxica más temida, aunque más rara, es el bloqueo neuromuscular con parálisis de los músculos respiratorios que condicionan apnea⁶. El mecanismo exacto de la toxicidad todavía es desconocido, pero es atribuido a dos elementos: a la acción de la polimixina sobre la terminación de la neurona presináptica, inhibiendo la liberación de acetilcolina hacia la hendidura sináptica y a la interferencia de la unión de la acetilcolina con su receptor^{5,7}.

Los factores de riesgo más importantes para la presentación de toxicidad neurológica se relacionan con la mayor exposición al fármaco, o sea a mayor duración y mayor dosis de colistin mayor riesgo de toxicidad. Otro factor de riesgo es la disfunción renal, que también está asociada a toxicidad por colistin, los reportes más antiguos han relacionado la aparición de reacciones neurológicas más severas como convulsiones, ataxia y apnea con alteración de la función renal. Asimismo pacientes con miastenia gravis también tienen riesgo elevado de presentar efectos adversos como paro respiratorio por bloqueo neuromuscular. Entre otros factores de riesgo adicionales para la neurotoxicidad está la hipoxia, el género femenino, y medicación concomitante, por ejemplo relajantes musculares, anestésicos, sedantes, narcóticos, corticosteroides, drogas que son consideradas precipitantes de la aparición de síntomas de toxicidad neurológica.

Un total de 32 casos de falla respiratoria inducida por colistin/polimixinas, fueron encontrados en la literatura, de los cuales 29 se reportaron antes de 1970, de los cuales 4 se encontraban en un estado postoperatorio en el momento de la ocurrencia del evento de toxicidad con duración de la apnea con alta variabilidad que fue de dos hrs a 11 días de requerimiento de apoyo ventilatorio mecánico^{2,3,8}.

En el caso de nuestra paciente, el uso de relajantes musculares y anestésicos, parecen haber desencadenado el desarrollo de las manifestaciones de neurotoxicidad con un estado de confusión, desorientación y bloqueo neuromuscular prolongado, aun con la utilización de un relajante muscular como el atracurio cuyo metabolismo, eliminación de Hoffman, es independiente de la función renal y hepática. Igualmente el cuadro se asoció a aparición de disfunción renal, aunque se presentó más de 24 hrs posteriores al evento de toxicidad neurológica, coincide con la asociación de ambas toxicidades y alta mortalidad descrita por Justo y cols.

Aunque estudios más recientes no han observado una clara asociación entre el tratamiento de colistin con eventos neurotóxicos, Falagas y cols. describieron cuatro pacientes que presentaron polimioneuropatía durante el tratamiento prolongado con colistin pero concluyeron que sólo en uno de ellos, la terapia con colistin estaba asociada a la neurotoxicidad⁹. En nuestra paciente la neurotoxicidad se presentó después de haber recibido el tratamiento con colistin por dos días, a una dosis 5,8 mg/Kg/día y en el score de Naranjo, que es una escala de probabilidad de reacción adversa a una droga, tuvo una

puntuación de 9 que significa que la probabilidad de reacción adversa producida por colistin es definitiva¹⁰. En el manejo de la apnea por bloqueo neuromuscular por colistin se debe suspender el tratamiento y conectar a un ventilador mecánico por el tiempo que el paciente necesite apoyo ventilatorio, la neostigmina no es efectiva por su tiempo de acción corto y por las alteraciones en la conducción neuromuscular que produce el colistin, tampoco existe evidencia científica de la utilidad de administración de calcio. Nuevos estudios han descrito que la toxicidad asociada al uso de colistin aparenta ser menor a los previamente referidos en la literatura, la explicación de esta disminución probablemente se deba a la mayor purificación de las nuevas formulaciones, un seguimiento más estrecho de los pacientes y mejoría en la dosificación⁸.

La reciente reintroducción del colistin en el uso clínico y la emergencia de microorganismos multiresistentes son condiciones que hacen que en el futuro sea mayor la cantidad de pacientes tratados con esta droga que requieran procedimientos anestésicos por lo tanto es imperativo mejorar nuestra comprensión de sus efectos adversos y el reconocimiento temprano de la neurotoxicidad tomando en cuenta que esta complicación es reversible pero también es potencialmente mortal sin un diagnóstico adecuado y temprano.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este caso.

Referencias bibliográficas

1. Falagas M, Kasiakou S. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Critical care*. [en línea]. 2006; Feb; [accesado 10 Mar 2016] 10. (1): R27. Disponible en: <http://ccforum.com/content/10/1/R27>.
2. Falagas M, Kasiakou S. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *CID*. [en línea]. 2006; [accesado 24 Feb 2016] 42. (1): 1333-1341. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/by11,2015>.
3. Wahby K, Chopra T, Chandrasekar P. Intravenous and inhalational colistin – Induced respiratory failure. *Clin Infect Dis*. [en línea]. 2010; [accesado 15 Ene 2016] 50. (6): e38-e40. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/50/6/e38.full>.
4. Chemmangattu R, Jacob S, Ratnakarrao H, Tamilarasi V. Colistin induced neurotoxicidad in a patient with end stage kidney disease and recovery with conventional hemodialysis. *The open urology & nephrology Journal*. [en línea]. 2015; [accesado 20 Mar 2016] 8:53-55. Disponible en: <http://benthamopen.com/contents/pdf/TOUNJ/TOUNJ-8-53.pdf>.
5. Justo J, Bosso J. Adverse reactions associated with Systemic polymixin therapy. *Pharmacotherapy*. [en línea]. 2015; [accesado 23 Mar 2016] 35(1):28-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25266910>.
6. Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honoré P. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Annals of Intensive Care*. [en línea]. 2011; [accesado 13 Feb 2016] 1:14. Disponible en: <http://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/2110-5820-1-14>.
7. Wilson J, Collins A, Rowan B. Residual neuromuscular blockade in critical care. *CCN*. [en línea]. 2012; [accesado 18 Mar 2016] 32(3). Disponible en: <http://www.aacn.org/wd/Cetests/media/C1233.pdf>.
8. Shrestha A, Mae Soriano S, Song M, Chihara S. Intravenous colistin-induced acute respiratory failure: A case report and a review of literature. *Int J Crit Illn Inj Sci*. [en línea]. 2014; [accesado 20 Mar 2016] 4:266-70. Disponible en: <http://www.ijciis.org/text.asp?2014/4/3/266/141487>.
9. Falagas M, Rizos M, Bliziotis I, Rellos K, Kasiakou S, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis*. [en línea] 2005; [accesado 5 May 2016] 5:1-8. Disponible en: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-5-1>.
10. Adverse drug reaction probability Scale. (Naranjo). *LiverTox* [en línea] Disponible en: <http://livertox.nih.gov/Narajo.html>.