

# Toxicidad neurológica por piperacilina/tazobactam en paciente con insuficiencia renal

Aquerreta I, Aldaz A.

Servicio de Farmacia  
Clínica Universidad de Navarra

# Introducción

- Neurotoxicidad ampliamente descrita para betalactámicos (meropenem, ceftazidima, cefepima)
- Especialmente en pacientes con ins. renal
- Descritos casos aislados con piperacilina/tazobactam

# Descripción del caso

- Mujer de 79 años (55 kg y 166 cm)
- Trasplantada renal en 2006 por IRC terminal de etiología no filiada.
- Ingresa el 9/4/16 trasladada de otro centro hospitalario por deterioro del estado general, con empeoramiento del nivel de consciencia y tendencia a la somnolencia y deshidratación.

# Antecedentes personales

- Nefropatía intersticial post-trasplante
- Paratiroidectomía con tiroidectomía total
- Hipotiroidismo primario
- HTA
- Neumonía por CMV y *P. aeruginosa*
- Bronquitis crónica
- Hiperuricemia
- Reflujo gastroesofágico.
- *No alergias medicamentosas.*

Paciente: 36934

- Peso: 55,5 kg
- Talla: 166 cm
- Sup. Corp: 1,61

Enfermedades crónicas: Enfermedad pulmonar c

Responsable: Dr. P. Errasti (Nefrología)

### Medicación al ingreso

Paciente: 36934 Salir

Dpto. Resp. Nefrología Dr. Resp. Pedro Errasti Goenaga Histórico

Fecha inicio: 04/04/2016 10:07 Fecha fin: 29/04/2016 11:31

Buscar productos

- No toma medicación habitualmente
- No se puede recoger la información ahora

#### Productos

Fecha inicio	Producto	Dsy	Mfin	Cmd	Mrd	Cena	Acos	Periodicidad	Fecha fin	Observaciones	Añadido
	ADVAGRAF 5 MG 30 CAPSULAS	1						Días alternos		Alterna 5 mg	<input type="checkbox"/>
	ADVAGRAF 1 MG 30 CAPSULAS	4						Días alternos			<input type="checkbox"/>
	CELLCEPT 250 MG 100 CAPSULAS	1				1					<input type="checkbox"/>
	REXER FLAS 15 MG 30 COMPRIMIDOS					1					<input type="checkbox"/>
	EUTIROX 88 MCG 100 COMPRIMIDOS	1									<input type="checkbox"/>
	PANTECTA 20 MG 28 COMP	1									<input type="checkbox"/>
	SERETIDE "25/125" MCG/PULSACION 1	1				1					<input type="checkbox"/>
	ALDACTONE 25 MG 50 COMPRIMIDOS			1							<input type="checkbox"/>
	CARDYL 10 MG 28 COMPRIMIDOS					1					<input type="checkbox"/>
	ZYLORIC 100 MG 100 COMPRIMIDOS					0,5					<input type="checkbox"/>

Observaciones:

Registrado por: Irene Aquerreta González Fecha: 12/04/2016 08:59 añadir a Prescripción Médica

Vitamina\_d3\_soluc\_oleo 8 gts OR a las 8

Fluidoterapia

Buscar

Prescripciones anteriores

## Analítica al ingreso

- PCR: 0,07 mg/dL
- Urea: 145 mg/dL
- Crs: 1,1 mg/dL; ClcrCG: 39 mL/min
- Albúmina: 2300,00 mg/dL
- Leucocitos: 9,0 10E9/L, neutrófilos: 92,9 %,
- Niveles tacrolimus: 9,10 ng/mL.

Cult. Lesiones Mucosa Oral. Viroológico

---

36934

VIROLOGIA

---

Solicita: Nefrología                      Dr. P. Errasti                      04/04/16 18:44  
Realiza: Microbiología                  Dra. M. Fernández Alonso      15/04/16 08:42  
V20160001736 - Informe definitivo

---

Datos de las muestras:

BCV-7832 Hisopo Mucosa Oral (04/04/2016 18:45:13)

Inmunofluorescencia Directa Virus Herpes Simplex 1: Negativo.

Inmunofluorescencia Directa Virus Herpes Simplex 2: Negativo.

Inmunofluorescencia Directa Virus Varicela Zoster: Negativo.

Cultivos:

1- Virus herpes simple tipo 1.

Técnica Shell-Vial Virus Herpes Simplex 1:

Negativo.

Técnica Shell-Vial Virus Herpes Simplex 2:

Negativo.

Informe:

Resultado compatible con infección por virus herpes simple tipo 1.

Imprimir

Salir

# Evolución

Ante la sospecha clínica de infección por VHS-1 en paciente inmunodeprimida se inicia el 7/4/16

- Aciclovir 5 mg/kg (300 mg) c/8 hr IV
- Amoxicilina/clavulánico 1 g c/8h IV

Crs 0,7 mg/dL, ClcrCG 61 mL/min

# Evolución

Ante la sospecha de neumonía nosocomial se escala el 9/4/16 a:

- Aciclovir 5 mg/kg (300 mg) c/8 hr IV
- Piperacilina/tazobactam 4 g c/6h IV
- Levofloxacino 500 mg c/12h IV

# Evolución

11/4 deterioro renal compatible con IRA AKIN1:

Prueba	Resultado	Unid.	11/04/16 22:53	09/04/16 08:56	08/04/16 08:32	07/04/16 08:33
Pla-Urea	Urea	mg/dL	49		82	90
Pla-Creatinina	Creatinina	mg/dL	1,5	1,0	0,9	0,7
	Índice Cockroft	mL/min	29	43	52	62
	MDRD	mL/min/	36	57	64	86

Se recomienda ajuste de P/T, levo y aciclovir

Sólo se acepta ajuste de aciclovir 300 mg c/12h IV y levo a 500 mg c/24h IV.

Se mantiene P/T 4 g c/6h IV

# Evolución

11/4 deterioro brusco del nivel de consciencia sin focalidad neurológica (Glasgow de 6)

- Traslado a UCI para IOT
- TAC cerebral urgente que descarta sangrados o lesiones ocupantes de espacio
- Punción lumbar negativa

12/4 cuadro de rigidez generalizada con sacudidas en ESI acompañadas de oculoversión (Glasgow de 3).

# Evolución

Neurología: posible causa tóxico medicamentosa

- Stop levofloxacino
- Ajuste de P/T a 2 g c/6 h IV según ClcrCG
- Monitorización de P/T en el Servicio de Farmacia por sospecha de acumulación del fármaco que podría asociarse a toxicidad neurológica.

Documento firmado electrónicamente

**Determinación especial Farmacia + Determinación especial FarmaciaFarmacia**

DOÑA I. ....				<b>36934</b>
<b>Determinación especial Farmacia + Determinación especial Farmacia</b>				
<b>Solicita:</b>	Anestesia	Dr. R. Calderón	UCI-388	12/04/16
<b>Realiza:</b>	Farmacia	Dra. M.A. Aldaz		12/04/16
<b>Referencia:</b>	IIR/aap			15/04/16

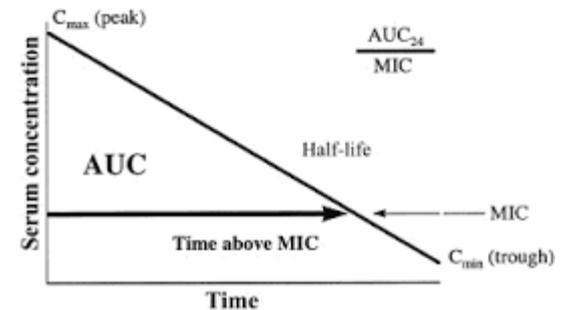
Las concentraciones séricas de piperacilina total en la muestra extraída el día 12/04/16 a las 11:36 y 14:40h, han sido respectivamente, 96,9 y 61,3 mcg/mL. Al mismo tiempo, se han determinado las concentraciones de piperacilina libre siendo de 78,8 y 51,4 mcg/mL.

La paciente recibía hasta el 12/04/2016 dosis de piperacilina/tazobactam 4/0,5g cada 6 horas, siendo la última dosis de esta pauta la que permitió hacer los cálculos actuales. Se ha estimado que las concentraciones mínimas de piperacilina total han sido de 92,2 mcg/mL, siendo la correspondiente concentración libre de Se recomienda disminuir la dosis a 2g, espaciando el intervalo a cada 12 horas. De este modo, la concentración mínima de piperacilina total que se espera obtener es de 10,7 mcg/mL y la libre de 8,97 mcg/mL.

# Evolución

Monitorización farmacocinética P/T pauta de 4 g c/6h

- $C_{min} PIP_T = 92,2 \text{ mcg/mL}$
- $C_{min} PIP_L = 77,3 \text{ mcg/mL}$



- Se recomienda 2g c/12h IV:  $C_{min} PIP_T = 10,7 \text{ mcg/mL}$  y  $C_{min} PIP_L = 8,97 \text{ mcg/mL}$

La paciente mejora progresivamente del cuadro neurológico y es dada de alta a planta el 18/4.

# Discusión

Casos aislados notificados de neurotoxicidad por P/T especialmente en pacientes con Ins renal

- Disminución del estado de consciencia
- Parestesias,
- Delirio
- Convulsiones

Ann Pharmacother. 2006; 40:977–979; Nephrol Dial Transplant. 2004; 19:1341; Clin Nephrol. 2002;58(4):327-8; Hemodial Int. 2015;19(1):143-5. doi: 10.1111/hdi.12194. Epub 2014 Aug 7.

# Discusión

Mecanismo: inhibición del GABA, despolarización de la membrana postsináptica y disminución el umbral convulsivo.

En estudios experimentales las convulsiones parecen ser *dosis-dependientes*: aumento del cociente  $C_{min}/C_{MI}$  incrementaba significativamente el riesgo de neurotoxicidad ( $p=0,05$ )

Elevated  $\beta$ -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anestesiol.* 2015;81(5):497-506. Epub 2014 Sep 15.

## Discusión

PK/PD (asumiendo CMI de 2 mg/dL)

4 g c/6h  $C_{min}/CMI = 39$

2 g c/12h  $C_{min}/CMI = 4,5$

Si ajuste por guías dosis recomendada de 2 g c/6h,  
ventaja de ajuste por PK/PD

# Conclusiones

- La encefalopatía por P/T debe sospecharse especialmente en pacientes con fallo renal y manifestaciones neurológicas sin otra causa que las explique
- Se recomienda el ajuste de dosis a la función renal y la monitorización de las concentraciones plasmáticas de P/T especialmente en pacientes graves y/o con ins renal