Síndrome de retirada abrupta de baclofeno intratecal: A propósito de un caso

Syndrome of abrupt with drawal of intrathecal baclofen: Report of a case

Corrales-Arroyo María Jesús,* López-Gallardo Gema,** Del Real-Francia María Ángeles*

* Servicio de Neurología del Hospital General Universitario de Ciudad Real, España.
** Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital la Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real), España.

RESUMEN

Introducción: El tratamiento con baclofeno intratecal (BIT) cada vez es más utilizado para la espasticidad severa. Es de vital importancia conocer las posibles complicaciones que puede conllevar este tipo de terapia.

Objetivo: Alertar sobre la importancia de realizar la precoz identificación de los síntomas y el diagnóstico diferencial del síndrome de retirada abrupta de baclofeno intratecal (SRABIT), para establecer así el tratamiento adecuado, crucial en la óptima evolución del proceso.

Caso clínico: Aportamos nuestra experiencia con el caso clínico de una paciente de esclerosis múltiple y espasticidad severa tratada con BIT que presentó SRABIT fatal.

Conclusiones: La retirada abrupta de BIT puede provocar un síndrome de consecuencias devastadoras, de ahí la importancia de su reconocimiento y diferenciarlo de otros cuadros con sintomatología similar, pero tratamiento muy diferente.

Palabras clave: Baclofeno intratecal, espasticidad, hipertermia y esclerosis múltiple.

ABSTRACT

Introduction: Intrathecal baclofen (ITB) treatment is increasingly used in cases of severe spasticity. It is very important to know the eventual complications that can appear during the therapy.

Objective: To emphasize the importance of an early identification of symptoms and differential diagnosis of the intrathecal baclofen withdrawal syndrome (ITBWS), in order to be able to establish opportunely the correct treatment, essential to achieve an optimal outcome.

Case report: We report our experience with the clinical case of a patient with multiple sclerosis and severe spasticity treated with ITB who presented a fatal ITBWS.

Conclusions: The abrupt baclofen intrathecal withdrawal can cause a syndrome with deadly consequences, which justifies the importance of its early identification and distinction from other syndromes with similar symptoms, but with very different treatments.

Key words: Baclofen intrathecal, spasticity, hyperthermia, multiple sclerosis.

Introducción

El baclofeno es un análogo del ácido gammaaminobutírico (GABA) que provoca efectos inhibitorios de los reflejos raquimedulares y cerebrales.[1] La terapia con baclofeno intratecal (BIT) cada vez es más frecuentemente utilizada en el manejo de los casos de espasticidad severa,[2,3] como la que aparece asociada a parálisis cerebral, traumatismos craneoencefálicos, encefalopatía anóxica y esclerosis múltiple, entre otros. Habitualmente son casos en los que los tratamiento orales más conservadores no son suficientes para la mejoría de los síntomas o provocan efectos secundarios importantes.[4-6]

Es de gran importancia conocer e identificar las posibles complicaciones que pueden surgir con el uso de BIT en bomba de infusión, ya que su reconocimiento y tratamiento precoz

Correspondencia: Dra. María Jesús Corrales-Arroyo.
Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. España. Tel.: (34)696964524.
Correo electrónico: mariajcorrales@yahoo.es

Artículo recibido: Enero 02, 2014.
Artículo aceptado: Marzo 05, 2014.

serán cruciales en el pronóstico. La retirada abrupta de BIT puede originar un síndrome muy grave que en algunas ocasiones tiene un desenlace fatal y puede estar provocado distintas causas como retirada de la bomba de infusión, fallos en los sistemas de alarma (batería y reservorio), agotamiento del fármaco, infradosificación o error en la programación de la bomba, alteraciones del catéter (rotura, obstrucción, fibrosis, desplazamiento o desconexión entre la porción intratecal y extratecal del catéter, entre otros), o tolerancia del fármaco entre otras.[7-9]

Presentamos un caso de síndrome de retirada abrupta de baclofeno intratecal (SRABIT) en una paciente con esclerosis múltiple y espasticidad severa, que a pesar de tratamiento intensivo, tuvo un desenlace fatal.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 37 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Como antecedentes personales, destaca hipotiroidismo secundario a tiroiditis crónica autoinmune y esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EDSS de 8). Recibía tratamiento con levotiroxina e interferón beta, este último desde hacía más de cinco años. La paciente presentaba una espasticidad severa y generalizada, por lo que se inició además tratamiento con BIT en bomba de infusión, implantada hacía nueve meses *(Figura 1).* Anteriormente había sido tratada con fármacos antiespasticidad vía oral, pero ya no eran efectivos y además eran muy mal tolerados por la paciente, debido a que las altas dosis de éstos que precisaba le causaban importantes efectos secundarios, principalmente confusión y somnolencia.

Es llevada a urgencias por presentar un síndrome febril desde los dos días previos. En una primera exploración, presentaba fiebre hasta 39 ºC, taquicardia, taquipnea e importante espasticidad. Se le realizaron los siguientes estudios:

- **Exámenes de laboratorio.** En sangre destacaba elevación de CPK, urea, disminución de albúmina, VSG y PCR; el resto de parámetros fueron normales. Se extrajeron hemocultivos cuyo resultado fue negativo.
- **Análisis de LCR.** Bioquímica, cultivo y citología sin alteraciones.
- **TAC cerebral.** Se apreciaban lesiones de carácter hipodenso, de predominio en sustancia blanca que correspondían a lesiones residuales de su enfermedad de base y que ya eran conocidas, en el contexto de la enfermedad desmielinizante. No se encontraron alteraciones relacionadas con la clínica actual.
- **TAC lumbosacro.** No se encontraron alteraciones significativas, ni se apreció ningún absceso local ni otras alteraciones de interés.

Tras descartar distintos focos infecciosos se consideró que la fiebre podría estar relacionada con infección del reservorio, ya que se objetivó que el área cutánea abdominal suprayacente al mismo, presentaba distintas úlceras, algunas de ellas impresionaban de estar sobreinfectadas, por lo que se procedió a su retirada. Posteriormente se inició tratamiento intensivo con antibióticos de amplio espectro, antifúngicos, tratamiento sintomático con antitérmicos y analgésicos y baclofeno oral a dosis altas.

Tras unos días en los que la paciente permaneció estable, fue empeorando paulatinamente, con disminución progresiva del nivel de conciencia y aumento de la fiebre, refractaria al tratamiento. Falleció diecisiete días después.

Discusión

El SRABIT puede provocar una situación potencialmente mortal. Este síndrome debe considerarse siempre como una posible complicación en los pacientes que reciben esta terapia y que comienzan con sintomatología como fiebre, taquicardia, hipotensión, disminución de conciencia, convulsiones o aumento de la espasticidad. Puede confundirse con otras situaciones patológicas como estatus epiléptico, sepsis, entre otros.[8] Se sospecha como mecanismo fisiopatogénico una disminución en los receptores de GABA tipo b y de la transmisión GABAérgica por un fenómeno de regulación a la baja (en inglés, *downregulation*), inducido por la administración previa de forma crónica del fármaco[8] *(Tabla 1).*

En el caso que presentamos se retiró la bomba de infusión por sospecha de infección del sistema ante la aparición de fiebre y la ausencia de otro foco. Sin embargo, probablemente el inicio de la fiebre estaba en relación con la retirada del fármaco[10-12] *(Figura 1).*

Dicho síndrome puede darse tanto por interrupción en la administración del fármaco tanto oral como intratecal. Generalmente los síntomas aparecen tras un periodo de latencia variable que oscila entre uno y cuatro días tras la retirada del BIT.[1] El diagnóstico diferencial ha de realizarse con otras entidades como el síndrome neuroléptico maligno, la hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno y otros.[3]

Para su tratamiento es fundamental la reintroducción del BIT a unas dosis semejantes a las previas. En ocasiones puede ser necesaria su administración a través de punción lumbar, empleando bolos hasta que se pueda insertar de nuevo un catéter.[1,13] Otras medidas de tratamiento son las benzodiacepinas, propofol y dantroleno.[14,15]

Las benzodiacepinas activan los receptores inhibitorios centrales y los receptores del GABA en la médula espinal. El propofol disminuye la velocidad de disparo y la actividad de ráfaga de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, además de poseer efectos antinociceptivos. El dantroleno reduciría la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, con la disminución consiguiente del tono muscular y del estado de hipermetabolismo secundario a la contracción repetida de los músculos.[1]

El restablecimiento rápido de un agonista del receptor GABA junto a la reanudación de la infusión de BIT constituyen la mejor forma de prevenir y tratar el síndrome.[16]

Cada vez son más los pacientes que por distintos motivos reciben este tipo de terapia. Por ello sugerimos extremar el seguimiento y vigilancia de estos sistemas para evitar los riesgos potenciales de la interrupción brusca del tratamiento. El

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del síndrome de retirada abrupta de baclofeno intratecal (SRABIT).

	Srabit	Sepsis	Hipertermina maligna	Disreflexia autonómica	Neuroléptico maligno
Factores desencadenantes	Retirada brusca de BIT. Posible fenómeno *down-regulation.*	Infección frecuentemente bacteriana.	Exposición a succinilcolina u otros anestésicos inhalados.	Lesiones traumáticas medulares por encima de T5.	Tratamiento con neurolépticos o retirada de agonistas dopaminérgicos.
Fisiopatología	Disminución de Rc GABA b y transmisión gabaérgica por fenómeno de *downregulation.*	Diseminación del proceso infeccioso.	Elevación del Ca+ intracelular por alteración genética del retículo sarcoplásmico muscular.	Desconexión del sistema simpático esplácnico supraespinal.	Disminución de la transmisión Dopaminérgica en el hipotálamo.
Clínica	Fiebre, taquicardia, hipo o hipertensión, espasticidad, disminución de conciencia, convulsiones.	Fiebre, taquicardia, hipotensión, leucocitosis con desviación izquierda.	Taquicardia, hipertensión, hipertermia, tetania y disminución de conciencia.	Labilidad de la frecuencia cardiaca, hipertensión, fiebre, espasticidad, rigidez, sudoración.	Taquicardia, hipertensión, oscilación de la temperatura, disautonomía, disminución de conciencia y rigidez.
Tratamiento	Baclofeno IT, benzodiacepinas, dantroleno y antipiréticos.	Antibióticos, medidas de soporte.	Dantroleno, procainamida.	Tratamiento sintomático.	Dantroleno, bromocriptina, soporte.

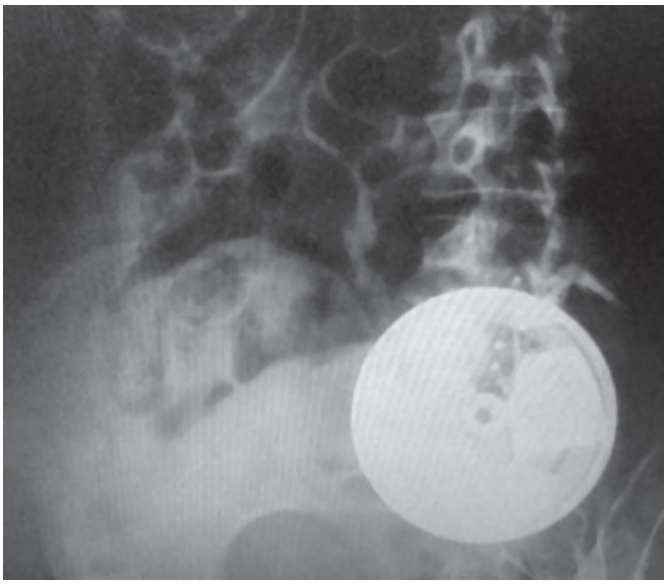

Figura 1. Radiografía simple de abdomen donde se observa la disposición de la bomba de infusión de baclofeno intratecal.

reconocimiento precoz del síndrome es esencial por lo que sería conveniente desarrollar protocolos para determinar las causas que pueden provocar el cuadro,[17] principalmente ante la aparición de fiebre habiéndose descartado razonablemente un foco infeccioso.

En cuanto a la prevención de esta posible complicación, es primordial realizar revisiones periódicas del funcionamiento del sistema de infusión, de la cantidad de fármaco depositado en el mismo y de la dosis de liberación que tiene programado.

Conclusiones

Cada vez son más utilizados los sistemas de infusión de BIT, lo que probablemente aumentará la frecuencia de este síndrome. Su presentación inicial se puede asemejar a la de otros procesos de distinta etiología. Antes de retirar una bomba intratecal por un cuadro febril, hay que asegurarse de que el origen de la fiebre radica en una infección de la bomba, ya que si se trata de un SRABIT, es de vital importancia conservar el sistema de infusión para reintroducir el tratamiento.

Por último, señalamos la conveniencia de aportar una adecuada información y entrenamiento de los pacientes, cuidadores y personal sanitario. Todos ellos deben estar adecuadamente informados acerca de los riesgos que puede conllevar este tipo de tratamiento y conocer cuáles son los principales síntomas de alarma y cómo diferenciarlos de otros procesos como infecciones o cuadro febriles de otro origen. Además, es fundamental un adecuado conocimiento a la hora de realizar el rellenado del reservorio, extremándose las precauciones.

Declaración de conflictos de intereses

No existen potenciales conflictos de intereses para ninguno de los autores en este informe científico.

Fuentes de financiamiento

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

Referencias

1. Coffey RJ, Edgar TS, Francisco GE, Graziani V, Meythaler JM, RIdgely PM, et al. Abrupt withdrawal from intrathecal baclofeno: recognition

and management of a potentially lifethreatening syndrome. Arch Phus Med Rehabil 2002; 83: 735-41.

2. Penn RD, Droin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. Lancet 1984; 1(8385): 1078.

3. Sanger TD, Deslgado MR, Gaeble-Spira D, Hallett M, Mink JW. Classification and definition of disorders causing hypertonía in childhood. Pediatrics 2003; 111(1): e89-97.

4. Kolaski K, Logan LR. A review of the complications of intrathecal baclofen in patients with cerebral lpalsy. Neuro Rehabil 2007; 22: 383-95.

5. Brennan PM, Whittle IR. Intrathecal cablofeno therapy for neurological disorders: a sound knowledge base but many challenges remain. Br J Neurosurg 2008; 22: 508-19.

6. Dykstra D, Stuckey M, Des Lauriers L, Chappuis D, Krach L. Intrathecal baclofeno in the treatment of spasticity. Acta Neurochir Suppl 2007: 97(Pt 1): 163-7.

7. Penn RD, York MM, Paice JA. Catheter systems for intrathecal drug delivey. J Neurosurg 1995; 83: 215-17.

8. Allerton CA, Boden PR, Hill RG. Actions of the GABAb agonist-baclofen, on neurones in deep dorsal horn of the rat spinal cord in vitro. Br J Pharmacol 1989; 96: 29-38.

9. Peng CT, Ger J, Yang CC, Tsai WJ, Deng JF, Bullard MJ. Prolonged severe withdrawal symptoms after acute on chronic baclofen overdose. J ToxicolClinToxicol 1998; 36: 359-63.

10. Green LB, Nelson VS. Death after acute withdrawal of intrathecal baclofen: case report and literature review. Arch Phys Med Rehabil 199, 80: 1600-4.

11. Khorasani A, Peruzzi WT. Dantrolene treatment for abrupt intrathecal baclofen withdrawal. AnesthAnalg 1995; 80: 1054-6.

12. Meythaler JM, Roper JF, Brunner RC. Cyproheptadine for intrathecal baclofen withdrawal. Arch Phys Med Rehabil 2003; 84: 638-42.

13. Reeves RK, Stolp-Smith KA, Christopherson MW. Hyperthermia, rhabdomyolysis and disseminated intravascular coagulation associated with baclofen pump catheter failure. Arch Phys Med Rehabil 1998; 79: 353-6.

14. Katz RT, Campagnolo DI. Pharmacologic management of spasticity. Physical Medicine and Rehabilitation 1984; 8: 473-80.

15. Dall JT, Harmon RI, Quinn CM. Use of clonidine for treatment of spasticity arising from various forms of brain injuty: a case series. Brain Injury 1996; 10(6): 453-8.

16. Kao LW, Amin Y, Kirk Ma, et al. Intrathecal baclofeno withdrawal mimicking sepsis. J Emerg Med 2003; 24: 423-7.

17. Meinck HM, Tronnier V, Rieke K, Wirtz CR, Flugel D, Schwab S. Intrathecal baclofen treatment for stiff-man syndrome: pump failure may be fatal. Neurology 1994; 44: 2209-10.