

## Mioclónías positivas y negativas en paciente con enfermedad renal crónica

Luis Salgado Montiel<sup>1</sup>, Jhonnys Ríos-Ozuna<sup>2</sup>, José Cabrales-Juan<sup>3</sup>,  
Edwing Franco-Dáger<sup>4</sup>

### Resumen

**Introducción:** las mioclónías son contracciones musculares paroxísticas de corta duración o pérdida abrupta del tono muscular, denominadas mioclónías positivas y negativas, respectivamente. Se presenta un caso clínico de mioclónías positivas y negativas generalizadas y se pretende describir los múltiples mecanismos fisiopatológicos y etiologías que lo desencadenan.

**Presentación del caso:** hombre de 35 años, con diabetes mellitus tipo 1 complicada con enfermedad renal diabética en hemodiálisis, desarrolló una bacteriemia asociada a catéter por *Staphylococcus aureus* y presentó mioclónías positivas y negativas. Se identificaron como posibles desencadenantes la uremia, la infección y los fármacos con potencial promioclónico; el hallazgo incidental de una lesión isquémica en núcleo caudado no explicaba la semiología encontrada en el paciente. Se hizo el control y retiro de todos los factores promioclónicos enunciados, junto a manejo farmacológico con levetiracetam, y con ello se logró el control de los síntomas.

**Discusión:** los pacientes con enfermedad renal crónica son susceptibles a la acumulación de productos tóxicos de tipo guanidinas, que tienen potencial para producir mioclónías. Además, las infecciones, el uso de fármacos con potencial promioclónico y lesiones estructurales como las isquemias corticales son etiologías que deben considerarse en el diagnóstico diferencial. El mayor impacto en los síntomas se observa con el control del factor desencadenante, y, en caso de persistir, la terapia farmacológica proporciona buenos resultados.

**Conclusión:** las mioclónías son trastornos del movimiento relativamente comunes en la enfermedad renal crónica. La identificación del desencadenante es crucial para su manejo junto al uso de fármacos con actividad antimioclónica.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, mioclónías, analgésicos opioides, cefalosporinas, gabapentina, diálisis, guanidina, levetiracetam, uremia.

## Positive and negative myoclonus in a patient with end stage renal disease

### Abstract

**Introduction:** Myoclonus are paroxysmal muscle contractions of short duration or abrupt loss of muscle tone, called positive and negative myoclonus respectively. A clinical case of generalized positive and negative myoclonus is presented and the aim is to describe the multiple pathophysiological mechanisms and etiologies that trigger it.

**Case presentation:** A 35-year-old man with type 1 diabetes mellitus complicated by diabetic kidney disease on hemodialysis developed catheter-associated bacteremia due to *Staphylococcus aureus* and presented positive and negative myoclonus. Uremia, infection, and drugs with pro-myoclonic potential were identified as possible triggers; The incidental finding of an ischemic lesion in the caudate nucleus did not explain the semiology found in the patient. The control and removal of all the pro-myoclonic factors mentioned was carried out, along with pharmacological management with levetiracetam, thus achieving control of the symptoms.

**Discussion:** Patients with chronic kidney disease are susceptible to the accumulation of guanidine-type toxic products, which have the potential to produce myoclonus. Furthermore, infections, the use of drugs with pro-myoclonic potential and structural lesions such as cortical ischemia are etiologies that should be considered in the differential diagnosis. The greatest impact on symptoms is observed with the control of the triggering factor and if it persists, pharmacological therapy provides good results.

**Conclusion:** Myoclonus are relatively common movement disorders in chronic kidney disease. Identification of the trigger is crucial for its management along with the use of drugs with anti-myoclonic activity.

**Keywords:** Chronic kidney disease, Myoclonus, opioid analgesics, Cephalosporins, Gabapentin, Dialysis, Guanidine, Levetiracetam, Uremia.

- 1 Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia
- 2 Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- 3 School of Medicine, Stanford University, Palo Alto (California), Estados Unidos de América
- 4 Hospital General de Medellín, Luz Castro de Gutiérrez, Medellín, Colombia

### Correspondencia/Correspondence

Luis Gabriel Salgado Montiel, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cra. 50 #24120, Zaragocilla, Cartagena de Indias, Provincia de Cartagena, Bolívar.  
Correo-e:  
lsalgaodom@unicartagena.edu.co

### Historia del artículo

Recepción: 21 de diciembre, 2022  
Evaluación: 19 de julio, 2023  
Aceptación: 10 de octubre, 2023  
Publicación: 24 de noviembre, 2023

**Citación:** Salgado-Montiel L, Ríos-Ozuna J, Cabrales-Juan J, Franco-Dáger E. Mioclónías positivas y negativas en paciente con enfermedad renal crónica. Acta Neurol Colomb. 2023;39(4):e860.  
<https://doi.org/10.22379/anc.v39i4.860>



## Introducción

Las mioclonías son típicamente definidas como sacudidas musculares paroxísticas de corta duración (100 mseg) (1). Se pueden clasificar en mioclonías positivas y negativas, siendo más frecuentes las positivas en el ámbito intra y extrahospitalario. Se ha estimado una incidencia de 1,3 casos por 100.000 personas/año en entornos hospitalarios, y una prevalencia de 8,6 casos por 100.000 personas en población general (2). Las mioclonías pueden manifestarse en las extremidades, el tronco o la cara y son capaces de mover una articulación en el caso de las positivas, o causar pérdida abrupta de tono muscular como en las negativas (3). Presentamos el caso de un hombre de 33 años con ERC estadio 5 dialítica, que presentó mioclonías positivas y negativas, de origen multifactorial.

## Presentación del caso

Paciente masculino de 35 años con historia de diabetes mellitus tipo 1 desde los 12 años, retinopatía diabética y ERC por diabetes con requerimiento de hemodiálisis. Acudió a urgencias por cuadro clínico de dos días de evolución caracterizado por picos febriles de 39° C, asociado a edema, rubor y calor en sitio de inserción de catéter de diálisis tunelizado insertado en vena yugular interna derecha. No había recibido terapia dialítica en los cinco días previos a su ingreso. Sus signos vitales se listan a continuación: presión arterial: 158/80 mmHg, pulso 108 por minuto, frecuencia respiratoria: 21 por minuto, temperatura: 37,4° C, peso: 65 kg, talla: 1,76 m, índice de masa corporal: 20,8 kg/m<sup>2</sup>.

Los laboratorios realizados mostraban un nitrógeno ureico de 87 mg/dl, una creatinina de 9 mg/dl, el hemograma sin leucocitosis pero con neutrofilia y anemia grave, así como una proteína C reactiva marcadamente elevada. El ionograma y las pruebas hepáticas eran normales.

Ante la sospecha de bacteriemia asociada a catéter se tomaron cultivos y se inició manejo antibiótico empírico con vancomicina y cefepime, se realizó hemodiálisis y se retiró el catéter tunelizado. Dada la presencia de dolor de características nociceptivas y neuropático se añadió manejo analgésico con tramadol y gabapentina. En los cultivos se obtuvo crecimiento de *Staphylococcus aureus* con patrón fenotípico de resistencia a la meticilina, por lo que se continuó el tratamiento con vancomicina. En los

días subsiguientes, el proceso infeccioso mejoró, no se había realizado hemodiálisis y los azoados habían ascendido, pero no se encontraban criterios de urgencia dialítica. Al quinto día de estancia hospitalaria inició con cuadro de contracciones musculares asincrónicas en las 4 extremidades y pérdida súbita del tono muscular en manos, lo cual generó caídas de los objetos, así como sacudidas musculares frecuentes durante el sueño.

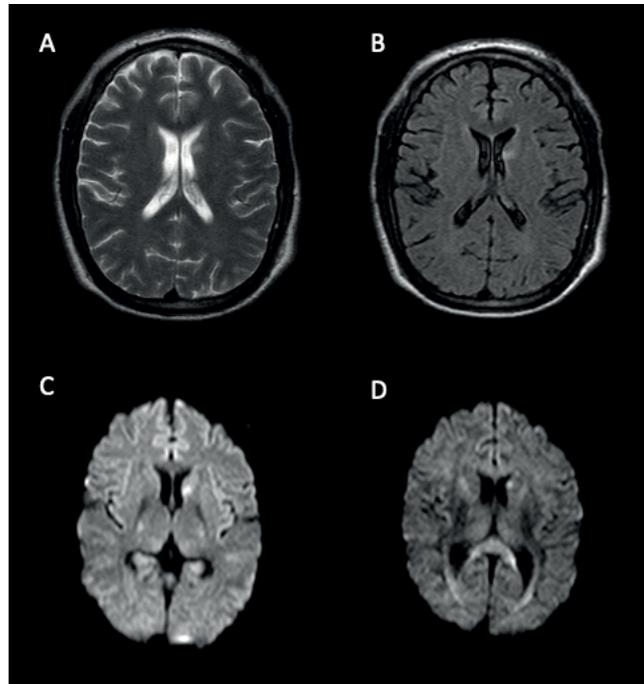
A la evaluación física se observaron mioclonías tanto positivas como negativas e hiperreflexia generalizada, el resto del examen neurológico fue normal. Se identificaron factores promioclónicos como medicamentos que el paciente estaba recibiendo; ante la sospecha de mioclonías de origen cortical o espinal se solicitó resonancia magnética contrastada cerebral y de columna cervical. La resonancia de cerebro mostró un evento isquémico subagudo en núcleo caudado izquierdo, y se muestra en la [figura 1](#). Adicionalmente, un estudio electroencefalográfico descartó actividad epileptiforme.

Se decidió entonces iniciar levetiracetam a dosis de 500 mg cada 8 horas y refuerzo postdiálisis, con escalonamiento hasta 2.000 mg al día y refuerzo de 1.000 mg en días de diálisis. Se reevaluaron las indicaciones de los fármacos promioclónicos identificados en conjunto con el grupo multidisciplinario y todos fueron suspendidos o reemplazados. Con los cultivos control donde se demostró depuración de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, se procedió a colocar nuevo catéter de diálisis y reinicio de la terapia de soporte renal. Se documentó disminución notable de mioclonías con el inicio de la diálisis. El egreso se dio en buenas condiciones.

## Discusión

Los trastornos del movimiento hacen parte de las complicaciones neurológicas que se presentan en pacientes con ERC, y más aún en aquellos con pérdida total de la función excretora que dependen de terapias de soporte renal. La uremia puede producir mioclonías espontáneas o también sensibles a estímulos externos.

En los pacientes con ERC y uremia, las mioclonías son producidas por mecanismos como: 1) hiperexcitabilidad cerebral de origen cortical o subcortical, debido a la acumulación de toxinas urémicas como los compuestos de tipo guanidino, entre los que se encuentran el ácido guanidinosuccinico, la metilgua-



**Figura 1. Resonancia simple de cerebro**

**Nota:** Secuencia de cortes axiales: A. T2; B. FLAIR; C. isoB1000; D. Imagen ponderada en difusión (DWI), compatibles con evento isquémico subagudo en territorio de núcleo caudado izquierdo.

**Fuente:** los autores.

nidina y la guanidina, los cuales producen inhibición de receptores GABAérgicos y activación de receptores N-metil-D-aspartato en la corteza cerebral, con el potencial de generar mioclonías focales o multifocales de corta duración (< 50 milisegundos); 2) alteraciones metabólicas graves, como las producidas durante estados urémicos avanzados con desequilibrio ácido-base; o (3) irritación refleja del tronco encefálico producido por las toxinas urémicas, que genera mioclonías subcorticales generalizadas, con compromiso de grupos musculares proximales y distales. Las mioclonías del tronco encefálico se caracterizan por ser breves, pero de mayor duración que las corticales y muchas veces con compromiso axial o generalizado, principalmente. La teoría actual sitúa su génesis en el núcleo gigantocelular del tronco encefálico, justo por debajo del mesencéfalo (4). Este mecanismo anteriormente descrito es una buena explicación para la aparición de mioclonías positivas.

En diversas series de casos se ha descrito la gabapentina (GBP) como un fármaco con potencial para generar mioclonías (5,6). En pacientes con ERC avanzada tratados por diversas entidades con dicha

molécula; las hipótesis en torno a su mecanismo fisiopatológico incluyen el aclaramiento disminuido de GBP que lleva a alteraciones en el sistema serotoninérgico, el cual ha sido implicado en la fisiopatología de las mioclonías (7). También se reportó que los pacientes tratados con GBP exhibían mioclonías más severas y mayores grados de encefalopatía cuando se compararon con pacientes de similares características no expuestos al fármaco. Se ha planteado una respuesta dosis dependiente para la aparición de mioclonías; la dosis descrita en el trabajo de Asconape et al. (8), fue de 32 mg/kg; mucho mayor a la que recibía este paciente. Algunos otros autores han sugerido que la aparición de las mioclonías está más ligada a los niveles séricos de GBP que a la dosis total diaria suministrada al paciente (9); en nuestro caso, no disponíamos de la medición de niveles de GBP. Se han descrito estados epilépticos mioclónicos en pacientes sin historia de epilepsia, y dentro de la etiología se ha documentado también a la GBP y la uremia (10). En la tabla 1 se resumen algunos grupos farmacológicos asociados con la aparición de mioclonías, sus mecanismos promioclónicos y algu-

**Tabla 1. Grupos de fármacos con efectos promioclónicos, mecanismos implicados y características generales de las mioclonías inducidas**

Categoría de fármacos	Posibles mecanismos	Características de las mioclonías
Opiáceos	Activación de glutamato en vías NMDA* Antagonismo GABA** en médula	Focales generalizadas y multifocales
Antidepresivos 1. ISRS*** 2. Tricíclicos 3. Litio	Aumento de la actividad y liberación presináptica de serotonina	1. Multifocales 2. Focales (principalmente mandibulares), multifocales y generalizadas 3. Multifocales y generalizadas
Antipsicóticos	Vías serotoninérgicas, dopaminérgicas y GABA-érgicas	Multifocales con compromiso en cara, tronco y extremidades
Antibióticos 1. Betalactámicos 2. Quinolonas 3. Sulfonamidas	1. Antagonizan selectivamente los receptores GABA 2. Inhibición completa de receptores GABA 3. Alteración del metabolismo de la dopamina	Por lo general, se acompañan de otros síntomas como alteración del estado mental, convulsiones, afasia, corea, erupción cutánea. 1. Espasmos perioculares sutiles hasta mioclonías generalizadas 2. Generalizada o multifocales 3. Multifocales y generalizadas
Agonistas de NMDA	Mecanismo no claro, probable incremento de liberación de dopamina, serotonina y/o glutamato	Mioclonías mandibulares y generalizadas

**Nota:** \*NMDA (N-metil-D-aspartato); \*\*GABA (ácido gamma aminobutírico); \*\*\*ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).

**Fuente:** tomado y adaptado de Janssen et al. (20).

nas características distintivas de cada uno.

Por otro lado, la aparición de mioclonías negativas (asterixis) en este paciente recuerda que la encefalopatía hepática no es la única condición donde podemos encontrarlo. En el trabajo de Gian Pal et al., los autores analizaron las historias clínicas de 1.109 pacientes hospitalizados en clínica neurológica, y encontraron 97 casos de asterixis, con una prevalencia del 8,75%; la mayoría presentaban compromiso bilateral (81,4%); y los fármacos eran su principal etiología, siendo la fenitoína el más común, seguido de las benzodiazepinas. También evaluaron 614 pacientes de consulta ambulatoria, con 6 casos de asterixis (1%), la mitad de ellos atribuidos a fármacos. A pesar de que no se describe el porcentaje exacto, varios casos fueron atribuidos a disfunción renal, e hicieron mención que la gravedad de la asterixis era

directamente proporcional a los niveles de nitrógeno ureico y creatinina (11).

En nuestro caso, se había utilizado cefepime como terapia antibiótica empírica. Este antibiótico betalactámico del grupo de las cefalosporinas de tercera generación, ha sido descrito ampliamente como causal de neurotoxicidad; su espectro de manifestaciones va desde encefalopatía, cambios en el estado mental, mioclonías, convulsiones, estado epiléptico no convulsivo y coma; los pacientes con disfunción renal se encuentran dentro de los más susceptibles a la toxicidad, al igual que los de edad avanzada y enfermedad neurológica previa (12). Otra causa identificada es el tramadol, con reporte de asociación y causalidad con trastornos del movimiento, siéndole atribuidas un 25% de las mioclonías inducidas por opioides (13). En Colombia se han descrito casos

de mioclonías asociadas a fármacos opioides y agonistas adrenérgicos como el salbutamol (14,15). El tratamiento farmacológico, en este caso mediante el uso y titulación de levetiracetam, se consideró necesario en el paciente, debido a que se desconocía si las mioclonías obedecían a un origen epiléptico, su frecuencia y gravedad afectaban notoriamente el estado general del paciente, y, en tercer lugar, debido a que el implante de un nuevo catéter y el reinicio de la diálisis se retrasaría hasta que se confirmara la depuración de la bacteriemia, esto por el alto riesgo de infección de un nuevo dispositivo intravascular colocado prematuramente (16). Por último, en el estudio de la etiología de las mioclonías se identificó una lesión isquémica reciente en la cabeza del núcleo caudado izquierdo.

Posteriormente a un ataque cerebrovascular isquémico (ACV) se han descrito todo tipo de trastornos del movimiento, incluidas mioclonías (17). La aparición de mioclonías positivas ha sido descrita después de eventos talámicos, mesencefálicos, en protuberancia y cerebelo; pueden ser focales o segmentarios y se pueden desarrollar inmediatamente a la lesión isquémica o hasta semanas después de ella. Las mioclonías negativas se han encontrado luego de ACV del tálamo ventrolateral, corteza frontal medial y lóbulo parietal, pero también a nivel de los ganglios de la base; su incidencia se ha descrito entre el 0,08 y el 1,2%; los eventos isquémicos son la principal lesión focal productora de mioclonías (75–95%), identificada en algunas series (18,19), siendo el tálamo la región más comúnmente afectada. A pesar de ello, la etiología isquémica focal en la cabeza del núcleo caudado no explica la presencia de mioclonías positivas y negativas generalizadas y estaría asociada a otro tipo de trastornos del movimiento como coreas y distonías, por lo que consideramos que la etiología más probable, en este caso, obedece a un origen mixto de componente tóxico, metabólico e infeccioso.

## Conclusión

En este caso, el control de todas las noxas promioclónicas permitió el control de la sintomatología y su disminución progresiva; es necesario tener en consideración todo el espectro de alteraciones neurológicas que se pueden presentar en pacientes con disfunción renal debido a la disminución de la depuración de tóxicos y metabolitos. Se hace necesaria una estructurada y cuidadosa escogencia de los medicamentos que se van a utilizar, siempre teniendo en cuenta su potencial de agravar condiciones desencadenadas por la uremia, como las mioclonías.

**Contribuciones autores.** Luis Salgado y Jhonnys Ríos participaron en la descripción del caso, la búsqueda bibliográfica y la elaboración de la discusión; José Cabrales participó en la elaboración de la discusión y la traducción del resumen; Edwing Franco participó en la búsqueda bibliográfica y la edición de todo el manuscrito.

**Implicaciones éticas.** Para la elaboración del caso clínico se contó con el consentimiento informado del paciente. No hay implicaciones éticas que declarar.

**Financiación.** Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la elaboración de este manuscrito.

**Conflictos de intereses.** Los autores declaran no tener conflictos de intereses en la elaboración de este manuscrito.

**Agradecimientos.** Al Hospital General de Medellín, Luz Castro de Gutiérrez ESE, Colombia.

## Referencias

1. Caviness JN. Myoclonus. *Continuum*. 2019;25(4):1055–80. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000750>
2. Caviness JN, Alving LI, Maraganore DM, Black RA, Mcüonnell SK, Rocca WA. The incidence and prevalence of myoclonus in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(6):565–9. <https://doi.org/10.4065/74.6.565>
3. Erro ME, Navarro MC. Myoclonic spasms: Their clinical and neurophysiological charactersitics, aetiology and treatment. *Rev Neurol*. 2009;48 Suppl. 1.
4. Hamed SA. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(1):61–90. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1555468>
5. Prieto–Pérez L, Montastruc J, García–Ruiz PJ. Myoclonus secondary to gabapentin in a patient with chronic renal failure. *Rev Neurol*. 2011;52(8):512. <https://doi.org/10.33588/rn.5208.2011053>
6. Zhang C, Glenn DG, Bell WL, O'Donovan CA. Gabapentin–induced myoclonus in end–stage renal disease. *Epilepsia*. 2005;46(1):156–8. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.20804.x>
7. Pranzatelli MR. Serotonin and Human Myoclonus: Rationale for the use of serotonin receptor agonists and antagonists. *Arch Neurol*. 1994;51(6):605–17. <https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540180083018>
8. Asconapé J, Diedrich A, DellaBadia J. Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia*. 2000;41(4):479–81. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00192.x>
9. Huppertz HJ, Feuerstein TJ, Schulze–Bonhage A. Myoclonus in epilepsy patients with anticonvulsive add–on therapy with pregabalin. *Epilepsia*. 2001;42(6):790–2. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.44000.x>
10. Baysal Kirac L, Aydogdu I, Acarer A, Alpaydin S, Bayam FE, Onbasi H, et al. Myoclonic status epilepticus in six patients without epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2013;1(1):10–3. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2012.10.003>
11. Pal G, Lin MM, Laureno R. Asterixis: a study of 103 patients. *Metab Brain Dis*. 2014;29(3):813–24. <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9514-7>
12. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin–induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother*. 2008;42(12):1843–50. <https://doi.org/10.1345/aph.1L307>
13. Brefel–Courbon C, Gardette V, Ory F, Montastruc JL. Drug–induced myoclonus: a French pharmacovigilance database study. *Neurophysiol Clin*. 2006;36(56):333–6. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.12.003>
14. Montoya–Giraldo MA, Montoya DV, Atehortúa DA, Buendía JA, Zuluaga AF, Montoya–Giraldo MA, et al. Mioclonías inducidas por salbutamol. *Biomédica*. 2018;38(3):303–7. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3813>
15. Vista de mioclonías como presentación de neurotoxicidad inducida por opioides [Internet]. [Consultado el 12 de marzo del 2023]. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1378/2288>
16. Gungor O, Aydin Z, Inci A, Oguz EG, Arici M. Seizures in patients with kidney diseases: a neglected problem? *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(2):291–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab283>.
17. Tater P, Pandey S. Post–stroke movement disorders: clinical spectrum, pathogenesis, and management. *Neurol India*. 2021;69(2):272. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.314574>
18. Kim JS. Asterixis after unilateral stroke: Lesion location of 30 patients. *Neurology*. 2001;56(4):533–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.4.533>
19. Rio J, Montalbán J, Pujadas F, Alvarez–Sabín J, Rovira A, Codina A. Asterixis associated with anatomic cerebral lesions: a study of 45 cases. *Acta Neurol Scand*. 1995;91(5):377–81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb07024.x>
20. Janssen S, Bloem BR, van de Warrenburg BP. The clinical heterogeneity of drug–induced myoclonus: an illustrated review. *J Neurol*. 2017;264(8):1559. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8357-z>