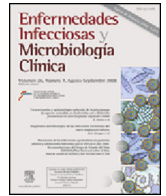




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas científicas

Toxicidad neurológica por ertapenem en paciente con enfermedad renal crónica estadio IV



Ertapenem-induced neurological toxicity in a patient with stage IV chronic kidney disease

Sr. Editor:

Ertapenem es un antibiótico de amplio espectro, del grupo de los carbapenems, ampliamente utilizado en infecciones por microorganismos multirresistentes¹. Su metabolización se realiza a nivel renal en un 80% y actualmente no existe suficiente información en cuanto a su seguridad/eficacia en situaciones de insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina (ClCr) entre 5–30 ml/min/1,73 m², por lo que en ficha técnica se recomienda su no utilización en pacientes de estas características ante la ausencia de datos suficientes que permitan hacer una recomendación de dosis, siendo por tanto adecuado la búsqueda de otras alternativas terapéuticas en dicha situación.

A continuación describimos el caso de un paciente de 73 años con antecedente de enfermedad de Parkinson y enfermedad renal crónica (ERC) con creatinina basal de 4 mg/dl y ClCr según fórmula MDRD-4 IDMS de 12,6 ml/min/l. Previo al actual ingreso fue tratado de manera ambulatoria con ertapenem intravenoso 1 g/24 h durante 4 días por una infección del tracto urinario producida por *Escherichia coli* productor de betalactamasa de espectro ampliado. Al finalizar el tratamiento, el paciente desarrolló un cuadro confusional agudo, con desorientación temporo-espacial y falta de reconocimiento progresivo de familiares y conocidos, alucinaciones visuales y auditivas y mioclonías generalizadas, así como delirio persecutorio y ocupacional persistente. Inicialmente, el paciente fue manejado de forma sintomática mediante administración de neurolépticos sin mejoría de las alucinaciones visuales, presentando empeoramiento de la rigidez y el temblor que presentaba de manera basal. No presentó fiebre y la tomografía axial computarizada y el electroencefalograma no mostraron signos de afectación estructural significativa. La analítica, incluyendo vitamina B₁₂, serología luética y perfil tiroideo fue normal. Asimismo se descartó una posible encefalopatía urémica como factor contribuyente, puesto que la función renal se mantuvo estable desde el inicio de la clínica.

Dada la cronología del cuadro, acontecido tras la finalización del ciclo con ertapenem, y habiendo descartado razonablemente otras causas se planteó el diagnóstico de intoxicación aguda por ertapenem dado que la temporalidad y la dosis acumulada en pacientes con ERC coincidía con lo descrito previamente en la literatura^{1,3,4}, cumpliendo además los criterios de probable

reacción adversa a medicamento aplicando el algoritmo de Naranjo et al.⁵. El paciente fue tratado con levomepromazina para el control sintomático desestimándose hemodiálisis ya que ertapenem presenta un amplio volumen de distribución y elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas⁶. Progresivamente, en los días sucesivos se constató una mejoría paulatina hasta la recuperación funcional *ad integrum* a las 3 semanas desde la finalización del tratamiento con ertapenem, sin secuelas neurológicas objetivables.

La neurotoxicidad no comicial por ertapenem es infrecuente, como lo demuestran los escasos casos recogidos en la literatura^{1–3,7}, siendo uno de ellos descrito en nuestro país. Hasta la fecha, casi la totalidad de los casos publicados sucedieron en pacientes con ERC estadio IV (algunos de ellos en hemodiálisis), mayores de 70 años y con una dosis total acumulada previa de hasta 4 g de ertapenem. La aparición de este cuadro puede no evitarse a pesar de haber ajustado la dosis, disminuyendo la cantidad administrada en un 50% (500 mg/día)⁸. Característicamente, el cuadro neurológico se desarrolló de 5 a 7 días después de la última dosis y persistió aproximadamente de 10 a 15 días con corrección completa sintomática posterior. Neurológicamente los pacientes presentaron síndrome confusional agudo y cuadros de alteración del comportamiento etiquetados en un primer momento como enfermedad psicótica en la mayoría de los casos^{1–3,9}. La enfermedad neurológica previa parece facilitar el desarrollo de esta toxicidad asociada a ertapenem; en nuestro caso el paciente tenía el antecedente de enfermedad de Parkinson¹⁰.

En nuestro paciente concurren todas las circunstancias descritas en la literatura, así como una relación temporal entre la toma del fármaco y la aparición de la sintomatología compatible con lo previamente descrito. Este aspecto es fundamental para poder establecer la causalidad entre el antibiótico y el cuadro clínico descrito. Adicionalmente señalar que el tiempo hasta la recuperación *ad integrum* fue más prolongado que el recogido en los casos publicados hasta la fecha¹.

Aunque la aparición de sintomatología neuropsiquiátrica tras la administración de ertapenem es muy infrecuente, parece razonable extremar la precaución en el ajuste de dosis y en el cálculo de dosis total acumulada en pacientes ancianos con ERC.

Bibliografía

1. Kara E, Sahin OZ, Ayaz T, Yildirim S, Sahutoglu T, Tufekci A. Ertapenem-induced acute reversible peripheral neuropathy in chronic kidney disease: 3 case reports. *Clin Nephrol*. 2015;84:353–7.
2. Shea YF, Mok MY, Cheng KC, Hon FK, Chu LW. Delayed recovery from ertapenem induced encephalopathy: Case-report and a possible mechanism. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:535–7.
3. Oo Y, Packham D, Yau W, Munckhof WJ. Ertapenem-associated psychosis and encephalopathy. *Intern Med J*. 2014;44:817–9.

4. Lee KH, Ueng YF, Wu CW, Chou YC, Ng YY, Yang WC. The recommended dose of ertapenem poses a potential risk for central nervous system toxicity in haemodialysis patients - Case reports and literature reviews. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40:240-4.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
6. Cuba GT, Campos Pignatari AC, Patekoski KS, Luchesi LJ, Roberto C, Kiffer V. Pharmacodynamic profiling of commonly prescribed antimicrobial drugs against *Escherichia coli* isolates from urinary tract. *Brazilian J Infect Dis.* 2014;1:512-7.
7. Padilla Peinado R, Esteban Fernández J, Rodríguez S, Álvarez TVA. Alucinaciones visuales en relación al uso de ertapenem. *Neurología.* 2016;30:520-1.
8. Wen MJ, Sung CC, Chau T, Lin SH. Acute prolonged neurotoxicity associated with recommended doses of ertapenem in 2 patients with advanced renal failure. *Clin Nephrol.* 2013;80:474-8.
9. Veillette JJ, van Epps P. Ertapenem-induced hallucinations and delirium in an elderly patient. *Consult Pharm.* 2016;31:207-14.
10. Saidel-Odes L, Borer A, Riesenberk K, Smolyakov R, Schlaeffer F. History of cerebrovascular events: A relative contraindication to ertapenem treatment. *Clin Infect Dis.* 2006;43:262-3.

Tomas Almorza^{a,*}, Marina Muñoz-Hernández^b
y Antonio Lalueza^{b,c}

^a Departamento de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tomas.almorza@hotmail.com (T. Almorza).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.12.003>

0213-005X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Distribución etaria de las infecciones respiratorias agudas causadas por los enterovirus en la población infantil



Age distribution of acute respiratory infections caused by enteroviruses in the child population

Sr. Director:

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una entidad que afecta preferentemente a la población infantil. De los diferentes virus implicados, los enterovirus (EV) han sido descritos con una incidencia del 3-7%^{1,2}. Los EV se transmiten por vía fecal-oral y se asocian tanto a casos esporádicos como a brotes comunitarios. Se les atribuye su participación etiológica en las IRA del tracto respiratorio superior (rinitis y faringitis) e inferior (bronquiolitis, bronquitis y neumonía)¹⁻³.

Aunque se conoce su preferencia por la edad infantil (< 15 años), probablemente debido a su escasa inmunidad frente a ellos, existen pocos estudios que establezcan la relación entre la edad de presentación y el tipo de EV detectado⁴⁻⁶.

Se presenta un estudio prospectivo sobre la distribución etaria de las IRA causadas por los EV en la población infantil de las Islas Baleares. Durante el período de estudio, noviembre 2015 a junio 2016, se tomó una muestra respiratoria a todos los niños que acudían a urgencias con sospecha clínica de IRA.

La detección viral se realizó mediante una técnica de amplificación genómica comercial, tipo RT-PCR en tiempo real, que detecta de forma simultánea y diferencial 16 virus distintos (Allplex® Respiratory Full Panel Assay; Seegen, Corea del Sur). Esta técnica permite diferenciar entre enterovirus y rinovirus pero no tipifica los diferentes enterovirus. Las muestras positivas a enterovirus fueron remitidas al Centro Nacional de Microbiología (Madrid) donde se realizó el tipado definitivo.

A lo largo del estudio se han estudiado 2.754 muestras de las cuales 1.461 (53%) fueron consideradas positivas. En este período se han podido detectar 115 casos de IRA asociados a EV, lo cual representa el 4,1% de todas las muestras y el 7,8% de las positivas. Los *Echovirus* representaron el 17,3%, los *Coxsackievirus* tipo A el 33%, los *Coxsackievirus* tipo B el 9,5%, el EV-D68 el 33% y el EV-A71 el 6,9% (tabla 1). Se han podido detectar 20 tipos distintos, los más frecuentes han sido EV-D68 38 casos (33%), *Coxsackievirus* A6 14 casos (12,1%), EV-A71 8 casos (6,9%) y *Coxsackievirus* A10 8 casos (6,9%).

Los principales cuadros clínicos que presentaron los pacientes fueron: cuadro catarral (44,3%), bronquiolitis (20%), faringoamigdalitis (10,5%), bronquitis (9,5%), broncoespasmo (9,5%) y neumonía (6%).

El 22,6% de los casos se presentaron en < 6 meses, el 55,6% en > 1 año y el 75,6% en < 2 años (tabla 1). Se detectaron 15 casos en el período neonatal, siendo la mayoría de ellos *Echovirus* y EV-D68. El 53% de los casos se detectaron entre los 6-24 meses de edad. El 60% de los *Echovirus* se detectaron en < 6 meses, el 50% de los *Coxsackievirus* tipo A entre 6-12 meses, el 45,4% de los *Coxsackievirus* tipo B entre los 6-12 meses, el 50% de los EV-D68 en < 12 meses y el 50% de los EV-A71 entre 6-12 meses.

La edad media de los pacientes con *Echovirus* fue de 12,7 meses (rango: 17 días-4 años), la de *Coxsackievirus* tipo A de 21,5 meses (rango: 14 días-5 años), la de *Coxsackievirus* tipo B de 30,8 meses (rango: 1 mes-9 años), la de los EV-D68 de 32,4 meses (rango: 1 mes-9 años) y la de EV-A71 de 17 meses (rango: 5 meses-3 años).

Hemos comprobado como los *Echovirus* son los predominantes en el período neonatal y en menores de 6 meses. Sin embargo los 2 tipos de *Coxsackievirus* han predominado en el período comprendido entre los 6 y 24 meses (31,3%).

El predominio de un determinado EV en los diferentes grupos de edad varía en función de la circulación de estos virus. Así en el período 2010-2013 en nuestro país la mayoría de infecciones neonatales estaban causadas por el *Coxsackievirus* tipo A (83%)⁴, mientras que en la actualidad parece que los diferentes tipos de *Echovirus* son los predominantes.

El EV-D68 también se ha presentado como el más detectado en los menores de 6 meses (54,5%) aunque se ha observado una

Tabla 1

Distribución etaria de las infecciones respiratorias causadas por los enterovirus

	Echo	CoxA	CoxB	D68	A71	Total
< 1 m	8 (53,3) ^a	1 (6,6)	1 (6,6)	5 (33,3)	0	15 (13)
1-6 m	4 (36,3)	0	0	6 (54,5)	1 (9)	11 (9,5)
6-12 m	2 (5,2)	19 (50)	5 (13,1)	8 (21)	4 (10,5)	38 (33)
12-24 m	2 (8,6)	10 (43,4)	2 (8,6)	7 (30,4)	2 (8,6)	23 (20)
2-4 a	4 (23,5)	6 (35,2)	1 (5,8)	5 (29,4)	1 (5,8)	17 (14,7)
> 4 a	0	2 (18,1)	2 (18,1)	7 (63,6)	0	11 (9,5)
	20 (17,3)	38 (33)	11 (9,5)	38 (33)	8 (6,9)	115

Echo: *Echovirus*; CoxA: *Coxsackievirus* tipo A; CoxB: *Coxsackievirus* tipo B; D68: EV-D68; A71: EV-A71.

^a Número de casos (% sobre el total de casos).