

María Teresa Pardo-García^{a,*}, José Manuel Delgado-Calvo-Flores^a,
José Rojas-González^a, Antonio Fuertes-Ortiz^b

^a Vircell, S.L., Santa Fe, Granada, Spain

^b SGS Tecnos S.A., Laboratorio de Microbiología de Medio Ambiente
y Prevención, Madrid, Spain

* Corresponding author.

E-mail addresses: terexa@correo.ugr.es, terexapg@yahoo.es
(M.T. Pardo-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.020>

Síndrome confusional agudo por levofloxacin

Acute confusional syndrome due to levofloxacin

Sr. Editor:

El levofloxacin es una quinolona fluorada de tercera generación que presenta un buen perfil de tolerancia. Los principales efectos adversos son los gastrointestinales (5%) y alteraciones del sistema nervioso central (SNC) (0,2-1,1%)^{1,2}. Describimos el caso de una mujer que presentó un síndrome confusional agudo secundario a levofloxacin y que remitió tras su retirada. El caso fue notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Mujer de 41 años sin antecedentes de interés, en concreto sin historia de consumo de alcohol, tabaco o drogas de abuso, que ingresa por síndrome confusional agudo. Había sido ingresada 5 días antes con diagnóstico de neumonía extrahospitalaria y tratada con azitromicina (500 mg i.v./24 h) y ceftriaxona (2 g i.v./24 h). Durante el ingreso no había presentado clínica neurológica y, dada la evolución satisfactoria, fue dada de alta a los 3 días a tratamiento con levofloxacin (500 mg/24 h). Tras 48 h de iniciar tratamiento con levofloxacin y sin consumo de otros fármacos concomitantes es traída a urgencias por cuadro confusional de varias horas de evolución con déficit de atención, deterioro de la memoria reciente y desorientación temporoespacial. En la exploración estaba afebril, consciente, no presentaba agitación psicomotriz ni alucinaciones, estaba desorientada en tiempo y parcialmente en espacio, no recordaba quién la había traído a urgencias ni sabía el motivo, sin recordar nada de lo acontecido en las últimas horas, con preguntas repetitivas; el resto de la exploración general y neurológica no mostraba alteraciones de interés. La analítica de sangre con hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas, proteinograma y gasometría resultaron normales. La determinación de tóxicos en orina fue negativa. Se realizó una punción lumbar con resultado normal. Los cultivos de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo resultaron negativos. Los estudios serológicos para virus de la inmunodeficiencia humana, lúes, *Brucella*, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus herpes simple I y II, y *Borrelia* fueron negativos. Se realizó un electroencefalograma que resultó normal. Los estudios de imagen (tomografía axial computarizada y resonancia magnética cerebral) no mostraron alteraciones. Con el diagnóstico de síndrome confusional agudo fue suspendido el levofloxacin. A las 24 h de la suspensión del levofloxacin la paciente se encontraba orientada y la exploración cognitiva realizada mostraba un Minimental test de 35/35, presentando amnesia de los sucedidos las 24 h anteriores. Con diagnóstico de síndrome confusional agudo en relación con levofloxacin fue dada de alta a tratamiento con telitromicina (800 mg/día) durante 4 días. En la revisión efectuada a los 3 meses la paciente permanecía asintomática.

Las fluorquinolonas son agentes antibacterianos frecuentemente prescritos con utilidad en un amplio rango de infecciones bacterianas. Los efectos adversos comúnmente asociados con las fluorquinolonas incluyen toxicidad gastrointestinal y del SNC, así como otros efectos secundarios que incluyen anormalidades en el electrocardiograma, alteración del metabolismo de la

glucosa, fototoxicidad, tendinitis y rotura de tendones, hipersensibilidad y alteraciones cutáneas³. Dentro de las fluorquinolonas el levofloxacin es una quinolona bien tolerada, y sus principales efectos secundarios son las manifestaciones gastrointestinales (que ocurren en el 5% de los pacientes), la fototoxicidad y la afectación del SNC (0,2-1,1%)^{1,2}; esta última sobre todo en forma de cefalea, vértigo, insomnio e inquietud principalmente, pero también como cuadros alucinatorios, delirio y crisis convulsivas⁴.

El desarrollo de efectos adversos de las fluorquinolonas sobre el SNC parece relacionado con la afinidad por los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y los receptores del glutamato. Las quinolonas, mediante su radical R7, bloquearían la unión GABA sobre su receptor GABA A, ejercerían un efecto inhibitorio sobre el sistema GABA y como resultado inducirían una estimulación del SNC. Por otro lado, hay similitudes estructurales de las fluorquinolonas con ácido kinurénico y otros componentes similares que son ligandos endógenos de los receptores de glutamato, lo que podría mostrar una interacción de las quinolonas con los receptores de glutamato. En este sentido, recientes estudios experimentales demuestran que la acción convulsiva de las quinolonas es antagonizada por antagonistas de los receptores de glutamato, estando implicados ambos receptores: N-metil-D-aspartato (receptores NMDA) y ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (receptores AMPA)/Kainato (KA) receptor⁵. La interacción del levofloxacin con estos receptores puede ocasionar un estatus epiléptico no convulsivo y estados de delirio^{6,7}. El estatus no convulsivo asociado al uso de fluorquinolonas se puede manifestar por un cuadro confusional o de delirio; por esto, tal como se hizo en nuestra paciente, es importante realizar un electroencefalograma para descartar esta seria complicación. Los factores de riesgo para la neurotoxicidad del levofloxacin incluyen: insuficiencia renal, pacientes ancianos, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad del SNC subyacente (epilepsia, enfermedad cerebrovascular) y la coadministración con otros fármacos que descenden el efecto GABA como los antibióticos: penicilinas, cefalosporinas y carbapenems o los antiinflamatorios no esteroideos^{2,3,8}.

En el caso que describimos la paciente presentaba un cuadro confusional sin mostrar clínica de delirio o síntomas psicóticos. Nuestra paciente no presentaba evidencia de infección del SNC, alteración metabólica, ingestión de tóxicos, enfermedad del SNC o fallo orgánico sistémico; no tomaba otros fármacos (antiinflamatorios no esteroideos...) que pudiesen ser responsables del cuadro clínico y las exploraciones complementarias realizadas fueron normales. La paciente había sido tratada durante 72 h con ceftriaxona, y cuando se produce la sintomatología llevaba 48 h sin este fármaco, y aunque nos parece poco probable, no se puede descartar que pudiera haber condicionado el efecto. El inicio del cuadro confusional a las 48 h del inicio del levofloxacin junto con la reversión del cuadro tras su suspensión hacen altamente probable la relación del cuadro confusional con el fármaco. En la revisión de la literatura se ha descrito de forma ocasional la presencia de delirio en relación con levofloxacin y, a pesar de que el cuadro confusional figura en la ficha técnica del fármaco como un efecto secundario «raro» (1/1.000 a 1/10.000)⁹, solo hemos encontrado un caso descrito en la literatura que relacione el fármaco con síndrome

confusional agudo en un paciente que presentaba cuadro febril y estado de ansiedad previo¹⁰.

Con este caso queremos llamar la atención sobre un efecto secundario raramente descrito, potencialmente grave y reversible inducido por levofloxacin, que en nuestro caso se produjo en una persona joven y sin factores de riesgo asociados para la neurotoxicidad del fármaco.

Bibliografía

1. Hopper DC. Levofloxacin. En: Grayson ML, editor. Kucer's The Use of Antibiotics a Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic and Antiviral Drugs. London: Hodden Arnold, ASM Press; 2010. p. 1396–411.
2. Tomé AM, Filipe A. Quinolones. Review of psychiatric and neurological adverse reactions. Drug Sat. 2011;34:465–88.
3. Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: Focus on fluorquinolones. CID. 2005;41:S144–57.
4. Liu HH. Safety profile of the fluoroquinolones. Focus on levofloxacin. Drug Sat. 2010;83:353–69.
5. De Sarro A, de Sarro G. Adverse reactions to fluoroquinolones. An overview on mechanistic aspects. Curr Med Chem. 2001;8:371–84.
6. Bellon A, Pérez-García G, Coverdale JH, Chacko RC. Seizures associated with levofloxacin: Case presentation and literature review. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65:959–62.
7. Slobodin G, Elias N, Zaygraikin N, Sheikh-Ahmad M, Sabetay S, Weller B, et al. Levofloxacin-induced delirium. Neural Sci. 2009;30:159–61.
8. Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. Ann Pharmacother. 2007;41:1859–66.
9. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Levofloxacin. Centro información online de medicamentos (CIMA). Mayo 2011 [consultado 6 Abr 2013]. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima
10. Pedrós A, Gómez JE, Navarro LA, Tomás A. Levofloxacin y síndrome confusional agudo. Med Clin. 2002;119:36–9.

Eduardo Rubio-Nazabal^{a,*}, Purificación Álvarez-Pérez^b
y Yfrén Sánchez-Vidal^c

^a Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), A Coruña, España

^b Medicina de Familia, Centro de Salud del Ventorrillo, A Coruña, España

^c Servicio de Medicina Interna, Unidad de Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), A Coruña, España

* Autor par correspondencia.

Correo electrónico: ernazabal@hotmail.com (E. Rubio-Nazabal).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.011>

Síndrome de la varicela congénita y herpes zoster neonatal

Congenital varicella syndrome and neonatal herpes zoster

Sr. Editor:

La primoinfección por el virus de la varicela-zoster (VVZ) durante el primer y segundo trimestres del embarazo puede producir el síndrome de la varicela congénita (SVC). Se estima un riesgo de embriopatía varicelosa del 0,4%¹ en las 12 primeras semanas y del 2% entre las semanas 13 y 20. Presentamos un caso de varicela congénita con herpes zoster neonatal.

Prematuro tardío de 35 semanas de gestación. En la semana 14 la madre recibió 2 tandas de corticoides sistémicos debido a un exantema vesiculoso pruriginoso, más tarde reconocido como varicela. La IgM materna fue positiva a varicela en la semana 19. El resto de serologías fueron negativas (herpes I y II, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, sífilis, parvovirus B19, VHB, VHC, VIH) En las ecografías prenatales en la semana 20 se apreció un retraso

del crecimiento intrauterino y calcificaciones hepáticas, cardíacas y cerebrales. El recién nacido presentó una lesión hiperpigmentada de 2 × 2 cm sugestiva de aplasia cutis en el muslo derecho (fig. 1), lesiones siguiendo un dermatoma en la pierna derecha e hipotonía global, con escaso esfuerzo respiratorio, ductus arterioso persistente, hipertensión pulmonar y coriorretinitis. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre y líquido cefalorraquídeo fueron negativas para VVZ. En el día 21 de vida aparece un rash máculo-pápulo-vesicular siguiendo una distribución metamérica en el brazo derecho, sugestivo de varicela-zoster (fig. 1). El recién nacido falleció a los 30 días de vida.

La primoinfección por virus de la varicela durante el embarazo puede producir graves problemas en la madre y severas malformaciones en el feto. La tasa de mujeres en edad fértil seronegativas varía entre el 5 y el 9%, calculándose un caso de infección por cada 10.000 gestantes¹. La primoinfección materna en el primer/segundo trimestre del embarazo puede suponer una infección intraútero en el 25% de los casos. El porcentaje de aborto varía entre el 3 y el 8%. Se estima que la proporción de casos de síndrome de



Figura 1. Aplasia cutis y herpes zoster neonatal.