

Alucinaciones visuales en relación al uso de ertapenem



Visual hallucinations related to use of ertapenem

El uso de carbapenemes se ha extendido en los últimos años debido al aumento de resistencias de los microorganismos. Este incremento de su uso ha favorecido que podamos observar en la práctica clínica efectos secundarios poco frecuentes como los que describimos.

En primer lugar, presentamos el caso de una mujer de 76 años, que como antecedentes personales de interés destacan ser portadora de trasplante hepático por hepatopatía virus C presentando actualmente cirrosis micronodular, insuficiencia renal crónica (IRC) por glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria, con una creatinina basal en torno a 4 mg/dl, portadora de marcapasos por bloqueo aurículo-ventricular de 2.º grado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, gammopatía monoclonal IgG kappa de significado incierto y portadora de sondaje vesical permanente y catéter doble J por uropatía obstructiva. Ha presentado varios episodios de infección del tracto urinario por *Escherichia coli* (*E. coli*) productor de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), por lo que en el último de ellos fue dada de alta con ertapenem intramuscular 1 g cada 24 h hasta completar el tratamiento de manera ambulatoria.

Esta paciente, tras 48 h del alta, acude a urgencias con alucinaciones visuales, alteraciones de la conducta e inestabilidad de la marcha, sin otros datos de focalidad neurológica. No presentaba clínica infecciosa a ningún nivel y como único cambio en la medicación presentaba la introducción de ertapenem 1 g cada 24 h por vía intramuscular (im) 48 h antes. Durante las primeras 24 h de su ingreso, la paciente presenta una crisis focal con desviación de la mirada a la derecha y desconexión del medio. A la exploración física destacaba una desorientación temporal, no así en persona ni espacio, con un comportamiento inapropiado y desinhibido, y la imposibilidad para mantener tanto la bipedestación como la sedestación. En cuanto al resto de la exploración no se aprecia ningún dato relevante.

Ante esta sintomatología se le practicó una analítica sanguínea completa, en la que únicamente cabe destacar una creatinina de 3,9 mg/dl, gamma glutamil transferasa 580 U/l, fosfatasa alcalina 235 U/l y lactato deshidrogenasa 258 U/l, encontrándose el resto de los parámetros dentro de la normalidad. Se realizó una punción lumbar, cuyo análisis de líquido cefalorraquídeo mostró 0 células/mm³, 0 hematíes/mm³, glucosa 69 mg/dl y proteínas 29,8 mg/dl. Se practicó también una tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste intravenoso en la que los cambios observados se encontraban en relación con leucoaraiosis, y un electroencefalograma (EEG) en el que no se halló actividad epileptógena.

Ante la ausencia de otra explicación y dado que se encontraba recibiendo la dosis de ertapenem sin ajustar al grado de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) se decidió sustituirlo por meropenem 500 mg cada 24 h, hasta completar el tratamiento. Tras el cambio de antibiótico desapareció toda la clínica neurológica.

Por otra parte, presentamos también el caso de un varón de 44 años, que como único antecedente médico de interés presentó una neumonía por *Legionella*, que acude a urgencias por fiebre de 48 h de evolución, acompañada de síndrome miccional, hematuria de 7 días de evolución y dolor en fosa renal izquierda. A la exploración física se encuentra afebril, presentado como única alteración un abdomen doloroso a la palpación de flanco y fosa ilíaca izquierda, sin signos de irritación peritoneal con puñopercusión renal izquierda positiva. Se realizó una analítica sanguínea en la que destacaban una leucocitosis de 19.800 células/mm³ con desviación izquierda y una proteína C reactiva (PCR) mayor de 190 mg/dl. El análisis de orina mostraba nitritos positivos, hematíes y un sedimento con 20-50 leucocitos por campo, en el cual se aislaban bacterias. Tanto en el urocultivo como en el hemocultivo se documentó el crecimiento de *E. coli* productor de BLEA, por lo que se inició tratamiento con ertapenem 1 g cada 24 h. Durante el ingreso el paciente comenzó a experimentar fotopsias, por lo que se realizó una TC craneal, que resultó normal.

Debido a que las fotopsias desaparecieron cuando se disminuyó la dosis de ertapenem (a 500 mg cada 24 h), asumimos esta alteración como neurotoxicidad dosis dependiente.

El ertapenem se trata de un nuevo fármaco de la familia de los carbapenemes que presenta como ventaja principal la posibilidad de la administración intramuscular en dosis única^{1,2}, pudiendo adelantar el alta hospitalaria en pacientes que deben recibir un tratamiento antibiótico prolongado y no presenten otros criterios de ingreso añadidos.

Por una parte se ha descrito neurotoxicidad en pacientes con IRC avanzada que no se encontraban en tratamiento con hemodiálisis³. La sintomatología experimentada consistía en alucinaciones visuales, asterixis, sacudidas mioclónicas y afectación cognitiva. En estos pacientes, a pesar de estar recibiendo la dosis ajustada a su función renal (500 mg/día), tras la aparición de la clínica se realizaron determinaciones plasmáticas del fármaco que mostraban una dosis muy superior a la concentración mínima (CMI), por lo que se procedió a la retirada del fármaco y se inició hemodiálisis. A pesar de esto, la sintomatología persistió 2 semanas más. Esto sugiere que en pacientes con IRC avanzada se debe reducir la dosis por debajo de la recomendada para evitar la neurotoxicidad, que se encuentra favorecida entre otros factores por la estructura y características farmacocinéticas del ertapenem y su alta liposolubilidad, lo que le permite una fácil penetración en el sistema nervioso central.

Por otra parte, en otros 2 pacientes, en este caso mayores de 70 años, se observaron cambios en el estado mental mientras recibían tratamiento con ertapenem⁴. Uno de ellos experimentó discurso confuso y miosis tras una semana de iniciarse el tratamiento. Una vez suspendido el fármaco desaparecieron los síntomas, sin embargo reaparecieron los mismos cuando se reintrodujo el tratamiento. El otro paciente que presentaba IRC, sufrió delirio y obnubilación que progresó llegando a precisar intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Tras 2 días de la retirada del fármaco el paciente recuperó un estado mental normal pudiendo retirarse las medidas de soporte.

Ante las reacciones adversas presenciadas en nuestro servicio, aplicamos el algoritmo de Naranjo⁵ para evaluar la

causalidad de una reacción adversa medicamentosa, siendo en ambos casos probable dicha asociación.

En la literatura disponible al respecto se pone en relación la generación de neurotoxicidad por los betalactámicos con su capacidad para interactuar con los receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA)⁶, pero en algunos estudios de investigación recientes con ratas se plantea la hipótesis de que exista algún factor más, como el aumento de la liberación de aminoácidos excitadores⁷, lo cual aún está por demostrar.

Con estas experiencias, queremos concluir que en el contexto de pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento con carbapenemes, que presenten alteraciones neurológicas o del estado mental, especialmente si se trata de pacientes con IRC o pacientes ancianos, se debe tener en consideración, tras descartar otras posibilidades, que se pueda tratar de un efecto adverso al fármaco. Siguiendo como modelo los casos observados, a pesar de la suspensión del fármaco, la sintomatología puede persistir hasta 2 semanas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Morales RI. Ertapenem: una nueva clase de carbapenem. *Rev Chil Infect.* 2003;20:270–6.
2. Musson D, Majumdar A, Birk K, Sherry H, Wickersham P, Li S, et al. Pharmacokinetics of intramuscularly administered ertapenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1732–5.
3. 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.
4. Dupuain S, Kitchell E, Tate T, Tannen RC, Wickremasinghe IM. Central nervous system associated with ertapenem use. *Ann Pharmacother.* 2011;45:e6.
5. Naranjo CA. A clinical pharmacologic perspective on the detection and assessment of adverse drug reaction. *Drug Inf J.* 1986;20:387–93.
6. Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL. Epileptogenic potential of carbapenem agents: Mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. *Pharmacotherapy.* 2011;31:408–23.
7. De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, Grasso S, de Sarro GB. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:232–7.

R. Padilla Peinado*, J. Esteban Fernández,
S. Rodríguez Álvarez y T. Villa Albuquer

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: Rebeca.padilla.p@gmail.com,
rbk.b12@hotmail.com (R. Padilla Peinado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.02.008>

Afasia progresiva logopénica asociada a enfermedad de Parkinson idiopática[☆]



Logopenic progressive aphasia associated with idiopathic Parkinson's disease

Sr. Editor:

La afasia progresiva primaria es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro del lenguaje de causa neurodegenerativa, en ausencia de otras manifestaciones cognitivas al menos durante las fases iniciales¹. Actualmente se reconocen 3 variantes clínicas (agramatical, semántica y logopénica)², cada una de las cuales se asocia a una topografía y anatomía patológica diferenciadas³. De las 3 variantes, la afasia logopénica está asociada principalmente a enfermedad de Alzheimer, de la que se considera

una forma atípica de inicio¹. Sin embargo, la asociación entre afasia logopénica y enfermedad de Alzheimer es un tema abierto en la literatura, habiéndose encontrado asociación con otras afecciones en un porcentaje amplio de casos, tanto en estudios realizados con imagen molecular, biomarcadores en líquido cefalorraquídeo o con estudio patológico^{3,4}. Por otra parte, el deterioro cognitivo y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson se consideran frecuentes y se caracterizan habitualmente por un déficit ejecutivo y/o mnésico, estando el lenguaje característicamente preservado⁵. Se presenta el caso de una paciente con enfermedad de Parkinson idiopática que a lo largo de la evolución desarrolla un cuadro de afasia progresiva logopénica, que finalmente evoluciona a una demencia generalizada con biomarcadores de enfermedad de Alzheimer, lo que apoya la consideración de este tipo de afasia como un marcador de enfermedad de Alzheimer.

Se trata de una mujer de 65 años, hipertensa y dislipidémica, que es diagnosticada en el año 2009 de enfermedad de Parkinson idiopática tras un año de evolución de lentitud y temblor. En la exploración neurológica destacaban rigidez, bradicinesia y temblor de reposo, todo ello de predominio derecho. Presentó una respuesta favorable a levodopa, con el desarrollo posterior de fluctuaciones motoras. Asociaba asimismo un trastorno de conducta del sueño

[☆] Este trabajo fue presentado en la LXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (Barcelona, 19-23 de noviembre del 2013).