



Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Síndrome confusional agudo secundario a toxicidad de levofloxacin

Javier Moschini

Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea FLENI, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Delirium
Levofloxacin
Quinolonas

R E S U M E N

Introducción: Las quinolonas son fármacos antimicrobianos ampliamente utilizados, y por lo general seguros y bien tolerados, aunque ocasionalmente pueden provocar efectos adversos serios a nivel del sistema nervioso central, en particular convulsiones, alucinaciones y delirium.

Caso clínico: Varón de 79 años con antecedente de enfermedad cerebrovascular. Ingresó al servicio de urgencias por un cuadro de alucinaciones visuales y agitación psicomotora. En ese momento sufría una neumonía aguda de la comunidad en tratamiento con levofloxacin. Los estudios de imágenes cerebrales y de laboratorio no revelaron alteraciones clínicamente significativas. Se diagnosticó encefalopatía por toxicidad de levofloxacin. La suspensión del fármaco resultó en una remisión rápida y completa de los síntomas neurológicos.

Conclusión: Al evaluar la indicación de tratamiento con quinolonas debe tenerse en cuenta el riesgo de neurotoxicidad, particularmente en ancianos y en pacientes con enfermedades neurológicas previas o en curso, en quienes deben utilizarse con precaución.

© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Acute confusional syndrome secondary to toxicity of levofloxacin

A B S T R A C T

Introduction: Quinolones are widely used and generally safe and well tolerated antimicrobial drugs, but occasionally they can cause serious adverse effects on central nervous system, including seizures, hallucinations and delirium.

Case report: Seventy-nine years old man with a history of cerebrovascular disease. He was admitted to the emergency room with symptoms of hallucinations and psychomotor agitation. He was being treated with levofloxacin for an acute pneumonia. Brain imaging studies and laboratory revealed no clinically significant abnormalities. Encephalopathy secondary to toxicity of levofloxacin was diagnosed. The suspension of the drug resulted in a rapid and complete remission of neurologic symptoms.

Keywords:

Delirium
Levofloxacin
Quinolones

Conclusion: In assessing the indication for treatment with fluoroquinolones should be taken into account the risk of neurotoxicity, particularly in elderly and in patients with prior neurological disease or in progress, in whom it must be used with caution.

© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome confusional agudo constituye una de las entidades clínicas más comúnmente observadas en los Servicios de Urgencias^{1,2} y en los pacientes hospitalizados, sobre todo en los ancianos¹. Su espectro etiológico es muy amplio e incluye las encefalopatías secundarias a toxicidad medicamentosa.

Las quinolonas, por su parte, constituyen una de las clases de fármacos antimicrobianos más utilizados actualmente, y aunque son seguros y bien tolerados en general, tienen un potencial de reacciones adversas medicamentosas (RAM) serias neurológicas bien descritas, en particular convulsiones, alucinaciones y delirium².

Caso clínico

Varón de 79 años, diestro, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad abdominal, enfermedad coronaria, hematoma subdural espontáneo con requerimiento de drenaje quirúrgico 13 años atrás y accidente cerebrovascular isquémico de tipo lacunar tres años atrás. Recibía tratamiento con losartán 100 mg/ día, hidroclorotiazida 25 mg/ día, atenolol 100 mg/ día, amlodipino 10 mg/ día, metformina 1700 mg/ día, glibenclamida 10 mg/ día, simvastatina 20 mg/ día y ácido acetil salicílico 100 mg/día.

El paciente ingresó al Servicio de Urgencias por un evento clínico de inicio agudo, de 6 horas de evolución, caracterizado por alucinaciones visuales y agitación psicomotora. En la semana previa presentó fiebre, astenia, odinofagia, disfonía, tos y expectoración mucopurulenta, por lo que recibió tratamiento con levofloxacin 500 mg/ día los dos días previos a la consulta.

Los signos vitales al ingreso fueron normales (TA: 130/ 80 mm Hg, FC: 70/ min, FR: 20/ min, T: 36 °C, SaO₂ 96% [F_iO₂ 21%]). El examen físico evidenció disminución del murmullo vesicular y estertores crepitantes en la base pulmonar derecha, fluctuación de la atención y desorientación temporal. No se constataron déficits neurológicos focales ni signos de irritación meníngea.

En la radiografía de tórax se observó condensación del espacio aéreo con patrón alveolar en la base pulmonar derecha. El laboratorio (hematíes, leucocitos, glucemia, uremia, creatininemia, Na, K, Ca, Mg, test de función hepática, hormonas tiroideas, orina) no mostró alteraciones significativas. La tomografía computarizada y la resonancia magnética de encéfalo revelaron atrofia generalizada y lesiones de la sustancia blanca crónicas. El electroencefalograma mostró lentificación y desorganización difusa, sin actividad epileptiforme. No se examinó el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Se diagnosticó neumonía aguda de la comunidad (NAC) y síndrome confusional agudo secundario a toxicidad de

levofloxacin. Se suspendió la quinolona y se indicó una combinación a dosis fijas de amoxicilina 500 mg y ácido clavulánico 125 mg cada 8 horas. El estado mental se normalizó en las 24 horas posteriores. El seguimiento clínico a 12 meses no evidenció deterioro cognitivo ni recurrencia de eventos confusionales.

Discusión

Levofloxacin es una quinolona de segunda generación, con un amplio espectro de actividad antibacteriana, incluyendo cocos grampositivos y bacilos gramnegativos aerobios, por lo que constituye un fármaco de importancia para el tratamiento de diversas infecciones, como las de los sistemas respiratorio y urinario y las de piel y partes blandas³. Su mecanismo de acción, común a todas las quinolonas, consiste en la inhibición de la actividad de las enzimas topoisomerasas II (o ADN girasa) y IV, con el resultante bloqueo de la síntesis bacteriana de ADN^{2,3}.

Las quinolonas como clase son fármacos seguros y bien tolerados. Las RAM más frecuentes afectan el tracto gastrointestinal (2-20%) en forma de anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y disgeusia. Siguen en orden de frecuencia las RAM del sistema nervioso central (SNC) (1-3%) como cefalea, mareo y somnolencia⁴. Raramente se han comunicado RAM serias en forma de convulsiones, alucinaciones y delirium. Las convulsiones se han registrado por lo general en pacientes con enfermedades neurológicas subyacentes como epilepsia, traumatismo craneoencefálico o encefalopatía anóxica⁵. El riesgo de convulsiones parece mayor con el uso concomitante de teofilina y de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, en particular fenbufeno⁶. Los mecanismos de neurotoxicidad y epileptogénesis no se han dilucidado completamente, aunque parecen estar relacionados con la alteración de la neurotransmisión inhibitoria mediada por ácido gammaaminobutírico (GABA), ya que las quinolonas actúan como antagonistas competitivos de los receptores GABA-A^{7,8}; también se ha propuesto la excitotoxicidad glutamérgica resultante del agonismo de los receptores N-metil-D-aspartato⁹.

La frecuencia y la severidad de las RAM difieren entre las diversas quinolonas. Levofloxacin tiene un muy buen perfil de seguridad, con una tasa global de RAM de 1,3%. Levofloxacin, ofloxacin y moxifloxacin tienen el menor riesgo de RAM neurológicas¹⁰. En estudios de farmacovigilancia poscomercialización de levofloxacin se identificó un caso de convulsiones cada 2 millones de prescripciones¹¹, con un aumento del riesgo en sujetos con epilepsia, insuficiencia renal y edad mayor de 75 años¹². El síndrome confusional agudo como RAM de levofloxacin ha sido menos estudiado; hasta nuestro conocimiento se han reportado sólo 4 casos: un varón de 73 años con NAC y delirium 2 días

postexposición¹³, un varón de 73 años con NAC y delirium 3 días postexposición¹⁴, una mujer de 42 años con sinusitis aguda y delirium 4 días postexposición¹⁵ y un varón de 39 años con síndrome febril y delirium 24 horas postexposición¹⁶; en los 4 casos el delirium remitió en las 24-48 horas posteriores a la suspensión de levofloxacino.

Una limitación del caso clínico reportado es la falta de examen de LCR y la exclusión por este método de una meningococcal infecciosa como causa del síndrome confusional agudo, aunque los datos clínicos presentados argumentan en contra de esta hipótesis.

En conclusión, al evaluar la indicación de tratamiento con quinolonas debe tenerse en cuenta el riesgo de neurotoxicidad, particularmente en ancianos y en pacientes con enfermedades neurológicas previas o en curso, en quienes deben utilizarse con precaución.

Financiación

No.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Inouye S. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354:1157-65.
- Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly. *Drugs Aging*. 2010;27:193-209.
- Andriole VT. The quinolones: past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 2:S113-9.
- Liu HH. Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin. *Drug Saf*. 2010;33:353-69.
- Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S144-57.
- Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profile: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis*. 1999;28:352-64.
- Halliwell RF, Davey PG, Lambert JJ. Antagonism of GABA-A receptors by 4-quinolones. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31:457-62.
- Fernández-Torre JL. Levofloxacin-induced delirium: diagnostic considerations. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108:614.
- Bellon A, Perez-Garcia G, Coverdale JH, Chacko RC. Seizures associated with levofloxacin: case presentation y literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:959-62.
- Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 3: 9-14.
- Kahn JB. Latest industry information on the safety profile of levofloxacin in the US. *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 3:32-7.
- Yamaguchi H, Kawai H, Matsumoto T, Yokoyama H, Nakayasu T, Komiyama M, et al. Post-marketing surveillance of the safety of levofloxacin in Japan. *Chemotherapy*. 2007;53:85-103.
- Hakko E, Mete B, Ozaras R, Tabak F, Ozturk R, Mert A. Levofloxacin-induced delirium. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107:158-9.
- Slobodin J, Elias N, Zaygraikin N, Sheikh-Ahmad M, Sabetay S, Weller B, Odeh M. Levofloxacin-induced delirium. *Neurol Sci*. 2009;30:159-61.
- Kiangkitiwan B, Doppalapudi A, Fonder M, Solberg K, Bohner B. Levofloxacin-induced delirium with psychotic features. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:381-3.
- Pedros A, Emilio Gómez J, Ángel Navarro L, Tomás A. Levofloxacino y síndrome confusional agudo. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:38-9.