

Neurotoxicidad grave por cefepime en una paciente trasplantada renal: informe de caso

Arbey Aristizábal-Alzate¹, John Fredy Nieto-Ríos¹, Lina María Serna-Higuaita², Catalina Ocampo-Kohn¹, Húber Adolfo Sánchez-Sánchez³, Gustavo Adolfo Zuluaga-Valencia¹

RESUMEN

El cefepime es un antibiótico betalactámico utilizado para tratar pacientes con infecciones complicadas. Debido a que su excreción es predominantemente renal y a que su vida media se incrementa significativamente en pacientes con deterioro de la función renal, los efectos adversos pueden ser de mayor gravedad incluyendo los de índole neurotóxicos. Se informa el caso de una paciente trasplantada renal que presentó neurotoxicidad secundaria al uso de cefepime.

PALABRAS CLAVE

Cefalosporinas; Síndrome de Neurotoxicidad; Trasplante de Riñón

SUMMARY

Severe neurotoxicity due to cefepime in a kidney transplanted patient: Case report

Cefepime is a betalactamic antibiotic used for the treatment of patients with severe infections. It is mainly excreted by the kidney, so that its half-life is significantly increased in patients with kidney failure, and in this population adverse effects may be more severe including neurotoxicity. We report the case of a kidney-transplanted patient who presented neurotoxicity associated with the use of cefepime.

KEY WORDS

Cephalosporins; Kidney Transplantation; Neurotoxicity Syndromes

¹ Médico Internista y Nefrólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe Medellín, Colombia.

² Nefróloga Pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe. Docente, Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Nefrólogo, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Lina María Serna-Higuaita; lm.serna@hotmail.com

Recibido: junio 04 de 2014

Aceptado: junio 13 de 2014

RESUMO

Neurotoxicidade grave por cefepime numa paciente transplantada renal: relatório de caso

O cefepime é um antibiótico betalactâmico utilizado para tratar pacientes com infecções complicadas. Devido a que sua excreção é predominantemente pelo rim, sua vida média se incrementa significativamente em pacientes com deterioração da função renal em quem os efeitos adversos podem ser de maior gravidade incluindo os de índole neurotóxica. Informa-se o caso de uma paciente transplantada renal que apresentou neurotoxicidade secundária ao uso de cefepime.

PALAVRAS IMPORTANTES

Cefalosporinas; Síndrome de Neurotoxicidade; Transplante de Rim

INTRODUCCIÓN

El cefepime es un antibiótico betalactámico perteneciente a las cefalosporinas de cuarta generación y ampliamente utilizado para el tratamiento de infecciones graves (1,2). Por lo general es bien tolerado (3) y en comparación con otras cefalosporinas tiene menor incidencia de efectos adversos graves (4). Debido a que su excreción es predominantemente por el riñón, su vida media se prolonga significativamente en presencia de falla renal, por lo que se requiere ajustar la dosis cuando la tasa de filtración glomerular es menor de 50 mL/min (5). Entre sus efectos adversos, en general los neurotóxicos son menos reconocidos (6); en el seguimiento del cefepime posmercadeo se han reportado encefalopatía fatal, mioclonus, convulsiones y estatus epiléptico convulsivo y no convulsivo, principalmente en pacientes con función renal alterada o con función renal normal, pero que reciben dosis altas de este medicamento (7-10). Hasta la fecha no encontramos reportes de neurotoxicidad por cefepime en pacientes trasplantados renales. En esta población es importante tener en cuenta que los inmunosupresores más usados son los inhibidores de la calcineurina, que pueden producir neurotoxicidad hasta en 40% de los pacientes (11) y que se puede potenciar con otros medicamentos neurotóxicos. En este artículo se describe el caso de una paciente trasplantada renal que desarrolló un estatus epiléptico

no convulsivo luego de recibir tratamiento con cefepime, con resolución total de su estado al suspender este medicamento.

INFORME DEL CASO

Mujer de 59 años con insuficiencia renal crónica (IRC) terminal secundaria a nefropatía hipertensiva en riñón único, quien fue trasplantada de riñón fallecido, en nuestra institución, el 7 de noviembre del 2012. Recibió inducción con basiliximab y mantenimiento con ciclosporina, micofenolato y prednisona. Tuvo buena evolución después del trasplante con rápida normalización de la creatinina hasta valores de 1,0 mg/dL. Todo el tiempo tuvo niveles de ciclosporina entre 500 y 800 ng/mL. El 4 de septiembre del 2013 fue hospitalizada por infección urinaria y bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* no productora de betalactamasas de espectro extendido, resistente a piperacilina tazobactam y sensible a cefepime; al ingreso su creatinina sérica era de 1 mg/dL; se inició terapia con cefepime 2 gramos intravenosos cada 12 horas, con mejoría rápida de su estado general. El 8 de septiembre del 2013 (cuarto día desde el ingreso) presentó deterioro neurológico, con lenguaje incoherente, desorientación, confusión y risa inmotivada; en ese momento recibía: cefepime 2 gramos c/12 horas (cuarto día), prednisona 10 mg día, ciclosporina 100 mg cada 12 horas, micofenolato sódico 720 mg cada 12 horas, metoprolol 50 mg cada 12 horas, prazosina 1 mg cada 8 horas, omeprazol 20 mg día y atorvastatina 20 mg día. Al examen físico no se hallaron signos de focalización neurológica ni rigidez de nuca; los signos vitales eran estables y el examen cardiopulmonar, normal. Los exámenes de laboratorio en ese momento dieron los siguientes resultados: glicemia 111 mg/dL, sodio 136 mmol/L, cloro 109 mmol/L, potasio 4,6 mmol/L, pH 7,37, pCO₂ 29 mm Hg, pO₂ 80 mm Hg, bicarbonato 16 mmol/L, lactato 1,3 mmol/L, creatinina 1,83 mg/dL, nitrógeno ureico 29 mg/dL, fosfatasa alcalina 89 U/L, PCR 0,82 mg/dL, aspartato-aminotransferasa 11 U/L, alanino-aminotransferasa 21 U/L, Hb 11,1 g/dL, leucocitos 11.800 μ L, plaquetas 379.000 μ L, nivel de ciclosporina 790 ng/mL. Se pensó en enfermedad cerebrovascular aguda, pero la tomografía simple de cráneo y la resonancia magnética cerebral la descartaron. El electroencefalograma mostró descargas continuas de predominio temporoparietal bilateral compatible con

estatus epiléptico no convulsivo. Se inició tratamiento con levetiracetam endovenoso por el riesgo de generalización del estatus; con los hallazgos tomográficos y electroencefalográficos se sospechó neurotoxicidad por cefepime pues no se encontró otra causa y por este motivo se decidió suspender dicho medicamento y se consolidó el tratamiento de la infección con ceftriaxona. La paciente presentó mejoría rápida y recuperó completamente su estado neurológico basal. En el seguimiento a los 9 meses no presentaba ninguna secuela y la función de su injerto renal continuaba siendo adecuada.

DISCUSIÓN

Reportamos el caso de una paciente trasplantada renal hospitalizada por infección urinaria complicada con bacteriemia y que, como consecuencia, presentó lesión aguda del injerto renal. Inicialmente se trató la infección con cefepime y al cuarto día de tratamiento presentó neurotoxicidad de tipo estatus no convulsivo, que mejoró con la suspensión de este antibiótico. Se consideró poco probable la neurotoxicidad por ciclosporina porque ya llevaba varios meses tomando este medicamento y los niveles estaban en el rango terapéutico. No se demostraron hallazgos de infección neurológica ni de enfermedad cerebrovascular.

El cefepime es una cefalosporina de cuarta generación ampliamente utilizada para el tratamiento de infecciones graves (12). Desde la primera descripción de neurotoxicidad inducida por penicilinas en 1945, ha habido informes de muchos casos de encefalopatía causada por betalactámicos. La mayoría de los reportes de estatus epiléptico no convulsivo inducido por cefalosporinas en pacientes con falla renal involucra agentes de tercera y cuarta generaciones como ceftazidima, ceftriaxona y cefepime (13). Por la estructura química diferente a la de las penicilinas, las cefalosporinas tienen menor grado de actividad epileptogénica; sin embargo, en dosis excesivas pueden alcanzar concentraciones altas en la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el cerebro, particularmente cuando hay deterioro de la función renal. Junto con otras cefalosporinas, el cefepime puede causar convulsiones por inhibir la unión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) a su receptor GABA-A, lo cual lleva a hiperexcitabilidad de las neuronas y despolarización de la membrana postsináptica, bajando el umbral convulsivo (14,15).

En individuos normales, la depuración total del cefepime es independiente de la dosis y alcanza 122 a 155 mL/min; la eliminación renal es del 80% y la vida media de eliminación, de 2 a 2,2 horas (1). Cuando hay falla renal, el volumen de distribución no cambia, pero hay incremento en su vida media y disminución de la depuración total que es proporcional al deterioro de la tasa de filtración glomerular (5). En nuestro caso, se presentó deterioro de la función renal en el momento del evento adverso, lo que favoreció la neurotoxicidad por este antibiótico, que posiblemente fue potenciada por otros neurotóxicos como la ciclosporina, medicamento que puede hacer cambiar súbitamente la función renal en situaciones críticas y aumentar la liberación del cefepime en el cerebro como lo mostró el estudio de Chang y colaboradores (16) en el que, después de la coadministración de ciclosporina y cefepime, los niveles intracerebrales de cefepime (área bajo la curva) aumentaron significativamente de 64 ± 10 min $\mu\text{g/mL}$ a 110 ± 19 min $\mu\text{g/mL}$. La neurotoxicidad del cefepime puede en ocasiones ser de difícil diagnóstico porque los pacientes que lo reciben, con frecuencia, presentan comorbilidades y reciben múltiples medicamentos que pueden explicar los síntomas neurológicos. Por este motivo, la monitorización de la función renal y de las concentraciones séricas de cefepime es muy importante en ancianos y en pacientes con falla renal o historia de enfermedades neurológicas (17-19). En nuestro caso no dispusimos de la medición de los niveles de cefepime en suero ni en líquido cefalorraquídeo, pero la relación temporal con el inicio del antibiótico y la mejoría al suspenderlo, nos llevó a diagnosticar neurotoxicidad por este antibiótico.

Cuando los pacientes tratados con cefepime desarrollan síntomas neurológicos sin una explicación evidente, se debe suspender de inmediato el antibiótico y hacer un electroencefalograma buscando las típicas ondas trifásicas que llevan a diagnosticar estatus epiléptico no convulsivo; así se procedió y confirmó en nuestra paciente. Si estuviera disponible, la medición de los niveles de cefepime en suero y LCR confirmaría el diagnóstico retrospectivamente. En casos graves y con falla renal progresiva se podría plantear el tratamiento con hemodiálisis urgente porque esta permite una rápida disminución de los niveles de la cefalosporina en la sangre y el LCR y acorta la duración de la toxicidad cerebral. En nuestra paciente no fue

necesaria la hemodiálisis porque su función renal y su estado neurológico mejoraron rápidamente luego de suspender el cefepime.

La prevención de la encefalopatía inducida por cefepime requiere el ajuste de la dosis cuando la función renal está deteriorada. En pacientes con falla renal crónica es fácil anticipar el ajuste de la dosis del antibiótico. Es más difícil prever en qué momento los pacientes desarrollarán falla renal aguda y lo es aún más en los trasplantados de riñón que tienen una función renal muy fluctuante en situaciones críticas. Para efectuar un ajuste de la dosis de cefepime es necesaria una monitorización cuidadosa de la función renal en pacientes con enfermedades graves, en trasplantados renales o cuando se administra una terapia nefrotóxica (9).

Considerando el caso actual se plantea que el cefepime no es el antibiótico ideal en pacientes trasplantados renales que reciben ciclosporina, debido al potencial neurotóxico de ambos medicamentos y a la variabilidad de la función renal que pueden presentar estos pacientes por múltiples causas inherentes a su condición clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rybak M. The pharmacokinetic profile of a new generation of parenteral cephalosporin. *Am J Med.* 1996 Jun;100(6A):39S–44S.
2. Wynd MA, Paladino JA. Cefepime: a fourth-generation parenteral cephalosporin. *Ann Pharmacother.* 1996 Dec;30(12):1414–24.
3. McEvoy GK. AHFS Drug Information. Bethesda: The American Society of Health-System Pharmacists; 2010.
4. Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. *Am J Med.* 1996 Jun;100(6A):68S–75S.
5. Barbhuiya RH, Knupp CA, Forgue ST, Matzke GR, Guay DR, Pittman KA. Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 Sep;48(3):268–76.
6. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother.* 2008 Dec;42(12):1843–50.
7. Fernandez-Torre JL. Cefepime- and cefixime-induced encephalopathy in a patient with normal renal function. *Neurology.* 2006 Jul;67(2):367.
8. Lemaire-Hurtel A-S, Gras-Champel V, Hary L, Mas-moudi K, Massy Z, Andréjak M. [Recommended dosage adaptation based on renal function is not always sufficient to avoid betalactam antibiotics side effects]. *Néphrologie & thérapeutique.* 2009 Apr;5(2):144–8.
9. Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, Ader F, Chopin C, Derambure P, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. *Intensive Care Med.* 2002 Mar;28(2):214–7.
10. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2000 Oct;1(5):301–14.
11. Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol.* 1999 May;246(5):339–46.
12. Huang V, Rybak MJ. Pharmacodynamics of cefepime alone and in combination with various antimicrobials against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jan;49(1):302–8.
13. Thabet F, Al Maghrabi M, Al Barraq A, Tabarki B. Cefepime-induced nonconvulsive status epilepticus: case report and review. *Neurocrit Care.* 2009 Jan;10(3):347–51.
14. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatanoto K, Ikeda F, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology.* 2003 Sep;45(3):304–14.
15. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother.* 2008 Dec;42(12):1843–50.
16. Chang YL, Chou MH, Lin MF, Chen CF, Tsai TH. Effect of cyclosporine, a P-glycoprotein inhibitor, on the pharmacokinetics of cefepime in rat blood and brain: a microdialysis study. *Life Sci.* 2001 Jun;69(2):191–9.
17. Durand-Maugard C, Lemaire-Hurtel A-S, Gras-Champel V, Hary L, Maizel J, Prud'homme-Bernardy A, et al.

Blood and CSF monitoring of cefepime-induced neurotoxicity: nine case reports. *J Antimicrob Chemother.* 2012 May;67(5):1297–9.

18. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, et al. High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients

with mild impairment of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Oct;54(10):4360–7.

19. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chioléro R, Schaller M-D, Berger MM, et al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care.* 2010 Jan;14(2):R51.

