

## ■ CASO CLÍNICO

# Neurotoxicidad por cefepima en un paciente con insuficiencia renal moderada

## *Cefepimeneurotoxicity in a patient with moderate renal insufficiency*

M. Vila Currius<sup>1</sup>, L. Gratacós Santanach<sup>2</sup>, A. Pérez Plasencia<sup>2</sup>, M. Magaña Pintiado<sup>2</sup>, M. Terceño Izaga<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutica residente, servicio de Farmacia del Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

<sup>2</sup>Farmacéutica adjunta, servicio de Farmacia del Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

<sup>3</sup>Médico residente, servicio de Neurología del Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

**ABREVIATURAS:**

CLCR: aclaramiento de creatinina; EV: vía endovenosa; PCR: proteína C reactiva; VO: vía oral.

**RESUMEN**

Presentamos el caso de una probable neurotoxicidad inducida por cefepima en una mujer pluripatológica de 82 años. La paciente ingresa en nuestro hospital por un aflojamiento séptico de prótesis de rodilla requiriendo un recambio de la misma. Treinta días después, la paciente es re-intervenida por presentar mala evolución clínica y se le inicia antibioticoterapia empírica con cefepima 2g cada 12 horas. A los tres días, se observa un cuadro de desorientación, agitación, afasia mixta, hemiplejía y presencia de movimientos tónico-clónicos, juntamente con un deterioro de la función renal. Se sospecha de neurotoxicidad inducida por cefepima y se retira con recuperación total a las 72 horas.

**Palabras clave:** Neurotoxicidad, cefepima, insuficiencia renal.

**ABSTRACT**

We report a case of probable cefepime induced neurotoxicity in a 82 years old woman. She was admitted to the hospital because of septic slackening of the knee prosthesis which was correctly replaced. After 30 days of hospitalization, the patient was operated on again due to poor clinical outcome and empiric antibiotic treatment with cefepime 2g every 12 hours was started. Three days later, the patient developed confusion, agitation, showing mixed aphasia, hemiplegia and myoclonic jerks in the limbs together with deterioration in renal function. Cefepime-induced neurotoxicity was suspected and it was discontinued. In our case, the patient had a full recovery three days later.

**Keywords:** Cefepime, neurotoxicity, renal failure.

**Fecha de recepción:** 11/03/14 **Fecha de aceptación:** 10/05/14

**Correspondencia:** M. Vila Currius

**Correo electrónico:** mireiavila.girona.ics@gencat.cat

## Introducción

Cefepima es una cefalosporina de cuarta generación que presenta actividad frente a bacterias aerobias gram positivas y negativas, incluyendo *Pseudomonaaeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Se distribuye ampliamente por los tejidos incluyendo el líquido cefalorraquídeo y se elimina mayoritariamente de forma inalterada por vía renal. Su elevada tasa de excreción renal (>80%) hace necesario el ajuste de dosis en pacientes con filtrado glomerular por debajo de 50ml/min<sup>1,2</sup>.

A continuación presentamos un caso de neurotoxicidad probablemente relacionado con la administración de dosis inadecuadas de cefepima.

## Descripción del caso

Mujer de 82 años, sin alergias medicamentosas conocidas y antecedentes patológicos de arritmia cardíaca por fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II e insuficiencia renal crónica, en tratamiento domiciliario con la siguiente medicación vía oral (vo): acenocumarol 3 mg c/24h, enalapril 20 mg c/24h, furosemida 20 mg c/24h, carvedilol 6,25 mg c/12h, digoxina 0,25 mg cinco días a la semana y sertralina 50 mg c/24h.

El motivo de ingreso fue un aflojamiento séptico de la prótesis de rodilla. Tras el recambio de la prótesis, se inició antibioticoterapia empírica con levofloxacino 500 mg c/24h y rifampicina 450 mg c/12h vía endovenosa (ev) que se mantuvo tras conocer que los resultados del cultivo del exudado tisular eran positivos por *Corinebacterium sp.* y *Staphylococcus capitis*. El resto de medicación prescrita en el ingreso fue furosemida 20 mg c/12h ev, digoxina 0,25 mg c/48h vo, enalapril 20 mg c/24h vo, enoxaparina 40 mg c/12h subcutánea, omeprazol 40 mg c/24h ev y paracetamol 1 g c/8h ev.

Treinta días después del ingreso, la paciente presentó mala evolución clínica con elevación persistente de la proteína C reactiva (PCR) y una zona de necrosis en la región de la herida tibial, motivo por el cual se realizó una re-intervención quirúrgica con recambio protésico en un único tiempo más cobertura antibiótica tópica durante la intervención. Al finalizar, se modificó el tratamiento antibiótico a cefepima 2g c/12h ev y daptomicina 500mg c/24h ev y se mantuvo el resto de medicación prescrita. El aclaramiento de creatinina (Clcr) según Crockrouft-Gault de la paciente en este momento era de 44,27 ml/min.

Tres días después del inicio del tratamiento con cefepima, la paciente presentaba agitación, desorientación en espacio, puntualmente se mostraba muy somnolienta, respondía con dificultad a las órdenes verbales, mostraba afasia mixta y hemiplejiafacio-braquio-crural derecha y espontáneamente presentaba movimientos tónico-clónicos en la extremidad superior derecha. Se constató que existía un deterioro de la función renal con un Clcr de 30,8 ml/min. Se le realizó un TAC cerebral que descartó la presencia de ictus, pero la paciente continuaba somnolienta y con presencia de movimientos tónico-clónicos en brazo derecho, que al poco tiempo se extendieron alternándose al otro brazo. En este momento se sospechó de neurotoxicidad causada por cefepima y se decidió retirarlo.

A pesar de que algunos de estos efectos adversos también han sido descritos con el tratamiento con digoxina, su correcto ajuste según la función renal de la paciente y la existencia de un menor número de casos descritos la descartaron como causante de la neurotoxicidad, motivo por el cual no se suspendió el tratamiento.

Un día después de la retirada de cefepima la paciente seguía desorientada, somnolienta y no contestaba a las preguntas pero 24 horas más tarde ya estaba más despierta, orientada y colaboradora. A las 72 horas del cese estaba totalmente recuperada y se objetivó también una recuperación de la función renal a su situación basal (Clcr de 42,14 ml/min).

## Discusión

Durante la última década se han notificado algunos casos de neurotoxicidad causada por cefepima que se caracterizan por una alteración del estado mental, confusión, agitación, desorientación, alucinaciones, mioclonías, convulsiones y ataques epilépticos no convulsivos.<sup>3</sup> El mecanismo causante de esta neurotoxicidad no está del todo claro pero parece debido al bloqueo de los receptores GABA (GABAA-R) reduciendo así la respuesta inhibitoria mediada por el GABA y generando una actividad pro-elíptogénica.<sup>4</sup> Generalmente, el inicio de los síntomas neurológicos tras el inicio de tratamiento con cefepima es de 1 a 10 días.<sup>5</sup> En nuestro caso existe una clara asociación temporal entre el inicio de la administración y la aparición de los efectos secundarios, así como la posterior desaparición de éstos al suspender el tratamiento. El algoritmo de causalidad de Karl-Lasagna establece como “probable” la relación entre la administración de cefepima y la aparición de neurotoxicidad.

Además, las reacciones de neurotoxicidad son más frecuentes en pacientes con función renal alterada por una mayor acumulación del fármaco en el organismo.<sup>4</sup> Por este motivo, el ajuste de dosis de cefepima en pacientes de edad avanzada y con alteración de la función renal es necesario para prevenir la aparición de efectos secundarios neurotóxicos.

## Bibliografía

1. Cárdenas E. Farmacología de cefepima. *Serv.Far.Cli.* 2001;13:57-62.
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos. Recuperado el 29 de marzo de 2013, de <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=busca>
3. Sonk J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety with cefepime in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:966-70
4. Abanades S, Nolla J, Rodríguez-Campello A, Pedro C, Valls A, Ferrer M. Reversible coma secondary to Cefepime Neurotoxicity. *Ann Pharmacother.* 2004;38:606-8
5. Seon-Yu k, In-Sik L, Seung Lee P, Jongmin L. Cefepime neurotoxicity in patients with renal insufficiency. *Ann Rehabil Med.* 2012; 36:159-162.