

# Encefalopatía por betalactámicos

Lorenzo-Montilla A.<sup>1\*</sup>, Valenzuela-Rojas F. J.<sup>2\*</sup>, Mata-Forte T.<sup>3\*\*</sup>, López-Anguita S.<sup>2\*</sup>,  
Membrillo-de-Novales F. J.<sup>4\*\*</sup>, Ramírez-Olivencia G.<sup>2\*\*</sup>

*Sanid. mil. 2024; 80 (1): 28-34, ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

En el presente artículo se presenta una revisión narrativa con el objetivo de caracterizar la encefalopatía por betalactámicos, incluyendo su presentación clínica, los resultados de las pruebas complementarias y el manejo terapéutico. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva utilizando las bases de datos de PubMed, UpToDate y StatPearls. Se incluyeron revisiones sistemáticas, estudios observacionales, series de casos e informes de casos que abordaran los términos «encefalopatía», «betalactámicos» y «neurotoxicidad». Se seleccionaron inicialmente artículos publicados en inglés y español en los últimos quince años, aunque posteriormente se amplió la búsqueda a un período temporal mayor. La encefalopatía es una alteración en la atención generalizada, la cognición o la conciencia que puede presentarse de manera aguda con un amplio espectro de síntomas que van desde confusión leve y delirio hasta coma. Uno de los posibles factores causales son los antibióticos, entre los cuales se encuentran los betalactámicos. La neurotoxicidad por betalactámicos se manifiesta en los días siguientes al inicio del tratamiento con la presencia de mioclonías o convulsiones, alteraciones en el electroencefalograma y resonancia magnética normales, y resolución en pocos días después de la discontinuación del tratamiento, lo cual constituye el pilar fundamental del tratamiento. Este trabajo destaca la necesidad de llevar a cabo estudios más exhaustivos con criterios de inclusión mejor definidos para lograr una caracterización más precisa de esta entidad clínica y permitir un diagnóstico precoz.

**PALABRAS CLAVE:** Betalactámicos, Encefalopatía, Neurotoxicidad.

## Encephalopathy due to betalactamics

### ABSTRACT

This manuscript presents a narrative review aimed at characterizing encephalopathy caused by beta-lactams, including its clinical presentation, diagnostic work-up, and therapeutic management. A systematic search was conducted using the PubMed, UpToDate, and StatPearls databases. The review included a range of studies, such as systematic reviews, observational studies, case series, and case reports, all of which examined the relationship between encephalopathy, beta-lactams, and neurotoxicity. Encephalopathy is a disorder of generalized attention, cognition, or consciousness, and its acute form can manifest with a wide range of symptoms, from mild confusion to delirium or coma. One possible cause of encephalopathy is the use of antibiotics, particularly beta-lactams. Neurotoxicity induced by beta-lactams presents with a rapid onset of symptoms within days, including myoclonus or seizures, abnormal electroencephalogram findings, and a normal magnetic resonance imaging scan. Treatment involves discontinuing the offending drug, which leads to a resolution of symptoms within a few days. This review underscores the importance of conducting more comprehensive studies with clearly defined inclusion criteria in order to improve the understanding and diagnosis of this condition.

**KEYWORDS:** Betalactams, Encephalopathy, Neurotoxicity.

## INTRODUCCIÓN

Los antibióticos betalactámicos constituyen un grupo farmacológico de gran utilidad y uso muy extendido de manera global, con un espectro de actuación amplio frente a diferentes microorganismos. No obstante, su empleo también asocia efectos indeseables pese a la realización de un uso adecuado.

<sup>1</sup> Médico interno residente.

<sup>2</sup> Médico especialista.

<sup>3</sup> Comandante médico.

<sup>4</sup> Teniente coronel médico.

\* Servicio de Neurología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid (España).

\*\* Servicio de Medicina Interna, Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid (España).

**Dirección para correspondencia:** Ainhoa Lorenzo Montilla. Servicio de Neurología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército, n.º 1, 28047 Madrid, España. Correo: alormo1@mde.es

Recibido: 22 de mayo de 2023

Aceptado: 16 de noviembre de 2023

Doi: 10.4321/S1887-85712024000100005

En el ámbito de la medicina militar, el tratamiento profiláctico de los heridos en combate es un campo de gran interés<sup>1</sup>, en el que históricamente se han empleado diferentes fármacos de la familia de los betalactámicos<sup>2</sup>.

Por tanto, dado su uso extendido es importante realizar una adecuada caracterización de sus posibles riesgos y beneficios, descartando antes que nada la existencia de posibles reacciones adversas previas y comprobando mediante diferentes métodos de evaluación su perjuicio<sup>3</sup>.

Diferentes antibióticos se han visto relacionados con encefalopatía debido a diferentes mecanismos de acción y con diferencias tanto en la forma de presentación como en la evolución de la misma<sup>4</sup>.

La primera vez que se describió en la literatura la encefalopatía en asociación al uso de un agente betalactámico, la penicilina, fue en 1968<sup>5</sup>. No obstante, pese al conocimiento de la existencia de esta entidad y su descripción, inclusive en los últimos fármacos que han aparecido dentro de este grupo<sup>6</sup>, aún quedan muchos aspectos desconocidos.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la encefalopatía por betalactámicos describiendo la clínica que asocia, los posibles hallazgos objetivables en las pruebas complementarias, el manejo ante su sospecha y los posibles mecanismos de control para evitar su desarrollo.

### MATERIAL Y MÉTODOS

En este artículo se ha realizado una revisión narrativa después de una búsqueda exhaustiva en la literatura publicada tanto en castellano como en inglés. Como base inicial de estructuración se utilizó la referencia de un libro de farmacología de reconocido impacto<sup>7</sup>. Tras ello, se realizó una búsqueda bibliográfica llevada a cabo entre diciembre de 2022 y enero de 2023, utilizando las bases de datos de PubMed, UpToDate y StatPearls. Se realizó una búsqueda exhaustiva con el fin de identificar la mayor cantidad posible de trabajos relevantes en el área de estudio.

Como criterios de inclusión del estudio se incluyeron revisiones sistemáticas, estudios observacionales, series de casos e informes de casos, redactados en inglés y/o español, que recogiesen datos acerca de encefalopatía y toxicidad asociada a antibióticos en los últimos treinta años; como excepción se aceptó un trabajo con una latencia temporal mayor al tratarse de la primera descripción acerca de encefalopatía asociada a un fármaco del grupo de los betalactámicos (penicilina)<sup>5</sup>.

Como criterios de exclusión se rechazaron aquellos trabajos sin acceso a su contenido al completo, así como aquellos en los que no se hiciese referencia a los antibióticos betalactámicos ni la toxicidad a nivel del sistema nervioso central.

Con este enfoque se ha obtenido una visión completa y actualizada del conocimiento existente en el campo de la encefalopatía por betalactámicos y se ha proporcionado una base sólida para la elaboración de este trabajo.

### DISCUSIÓN

#### Betalactámicos

Los antibióticos lactámicos  $\beta$  son un grupo de medicamentos ampliamente utilizados que comparten una estructura química común y un mecanismo de acción similar: la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana, que está compuesta principalmente por peptidoglucanos<sup>7</sup>.

Este grupo incluye a las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes y monobactámicos. La presencia del anillo betalactámico es la característica definitoria de esta familia de antibióticos<sup>7</sup>.

Los antibióticos requieren, en función del antimicrobiano frente al que se vayan a emplear, alcanzar unos niveles plasmáticos para realizar su efecto; la concentración más baja que inhibe el crecimiento de un microorganismo es lo que se conoce como Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). Los betalactámicos son bactericidas de acción lenta y su actividad no depende tanto de la concentración plasmática, siempre que esta supere la CMI mencionada anteriormente, si no que su efecto se encuentra relacionado con el tiempo en que el fármaco mantiene unas concentraciones plasmáticas adecuadas<sup>7-10</sup>.

Los antibióticos lactámicos  $\beta$  actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana al inactivar las enzimas PBP

(*Penicillin Binding Proteins*) que se encuentran en la membrana celular. Estas enzimas son responsables de la tercera etapa de síntesis de la pared celular, en la que se ensamblan los peptidoglucanos formados por la repetición de moléculas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina, creando un polímero que proporciona estabilidad osmótica a la célula bacteriana. Al inhibir las PBPs, impiden la formación de esta pared celular y, como resultado, la célula bacteriana se vuelve vulnerable a la lisis osmótica y finalmente muere<sup>7-9</sup>.

En resumen, los antibióticos  $\beta$  lactámicos son una clase importante de antibióticos que se utilizan ampliamente en la práctica clínica. Su mecanismo de acción común y su estructura química definitoria los hacen efectivos contra una amplia gama de microorganismos, y su actividad bactericida lenta y dependiente de la CMI los hace útiles en la terapia antimicrobiana<sup>7-10</sup>.

La aparición de resistencia a los betalactámicos se debe principalmente a tres mecanismos. El primero de ellos es la inactivación enzimática por la producción de betalactamasas y carbapenemasas, enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico presente en los antibióticos, evitando así su unión a las PBPs. Estas enzimas pueden ser cromosómicas o plasmídicas, siendo estas últimas transferibles entre diferentes bacterias, y pueden ser inhibidas por inhibidores de betalactamasas. El segundo mecanismo es la modificación de las proteínas de unión a penicilina (PBPs), lo que dificulta la unión de los betalactámicos a estas proteínas y disminuye su actividad antibacteriana. Este mecanismo es más común en bacterias grampositivas. Finalmente, la resistencia puede surgir debido a alteraciones en la permeabilidad y bombas de expulsión que impiden la entrada de los antibióticos al espacio periplásmico donde se encuentran las PBPs. Los microorganismos gramnegativos son más resistentes en general debido a su membrana celular más compleja que impide la entrada de sustancias poco lipofílicas como los betalactámicos. Algunos microorganismos sofisticados tienen sistemas de bombeo de antibióticos muy eficaces que les confieren resistencia intrínseca a muchos antibióticos<sup>7-9</sup>.

En cuanto al espectro de acción de los antibióticos betalactámicos, las penicilinas G y V tienen una actividad significativa contra cocos grampositivos susceptibles, mientras que la ampicilina presenta un espectro mejorado contra microorganismos gramnegativos. Por su parte, la piperacilina es activa contra *Pseudomonas aeruginosa*<sup>7</sup>.

Las cefalosporinas se clasifican en diferentes generaciones en función de su espectro de actividad. Las de primera generación son altamente activas contra microorganismos grampositivos y moderadamente activas contra microorganismos gramnegativos, mientras que las de segunda generación tienen una actividad mejorada contra microorganismos gramnegativos e incluyen algunos fármacos activos contra anaerobios. Las cefalosporinas de tercera generación son especialmente activas contra la familia de las Enterobacteriaceae y algunas presentan actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*. Las cefalosporinas de cuarta generación tienen un espectro antimicrobiano similar al de las de tercera generación, pero son más estables frente a la hidrólisis inducida por  $\beta$  lactamasas cromosómicas. Finalmente, las cefalosporinas de quinta generación presentan un espectro ampliado con algunas particularidades. Ceftarolina es útil contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), pero no presenta actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*. Ceftolozano/tazobactam

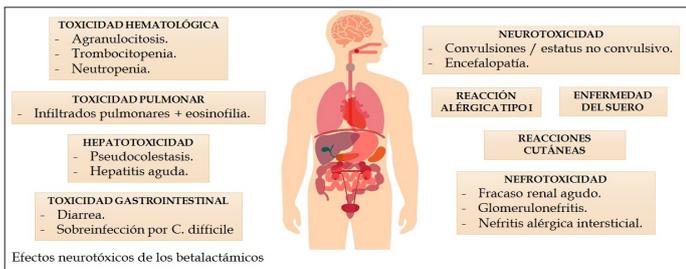


Figura 1.

es activo contra patógenos gramnegativos resistentes, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, y ceftobiprol es activo contra SARM y *Streptococcus pneumoniae* resistente<sup>6,7</sup>.

Para aumentar el espectro de actividad de las penicilinas contra microorganismos productores de betalactamasas, se utilizan inhibidores de la lactamasa β. Los carbapenémicos, como imipenem y meropenem, tienen el mayor espectro antimicrobiano de los antibióticos betalactámicos, mientras que el monobactam aztreonam tiene un espectro similar al de los aminoglucósidos contra microorganismos gramnegativos<sup>7</sup>.

Aunque los betalactámicos son generalmente bien tolerados y tienen baja toxicidad, se han descrito varias reacciones adversas (figura 1):

- Toxicidad hematológica: se ha observado el desarrollo de agranulocitosis, trombocitopenia y/o neutropenia. Sin embargo, es importante destacar que las citopenias asociadas a betalactámicos son una entidad rara, con un componente idiosincrático independiente de la dosis del fármaco.
- Toxicidad pulmonar: puede causar un síndrome de infiltrados pulmonares y eosinofilia.
- Hepatotoxicidad: se ha observado como una pseudocoléctasis (especialmente asociada a ceftriaxona) y como hepatitis aguda.
- Toxicidad gastrointestinal: se han reportado casos de diarrea y sobreinfección por *Clostridium difficile*.
- Neurotoxicidad: suele presentarse principalmente como convulsiones o estatus epiléptico no convulsivo, así como encefalopatía.
- Reacción alérgica tipo I (mediada por IgE): puede manifestarse como prurito, eritema, urticaria, angioedema, edema laríngeo, hipotensión y/o anafilaxia.
- Enfermedad del suero: se trata de una enfermedad producida por inmunocomplejos circulantes que causa fiebre, rash, adenopatías y, ocasionalmente, glomerulonefritis.
- Reacciones dermatológicas: la más común es el rash morbiliforme, aunque hay muchas otras como el eritema multiforme/síndrome de Stevens-Johnson, la dermatitis exfoliativa, la necrólisis tóxica epidérmica, la angéitís por hipersensibilidad y las reacciones de fotosensibilidad.
- Nefrotoxicidad: puede causar fracaso renal agudo, glomerulonefritis y nefritis alérgica intersticial. La nefritis tubulointersticial aguda es el patrón primario de nefrotoxicidad asociado a fármacos observado con betalactámicos, y tiene una presentación subaguda idiosincrática<sup>8,11-14</sup>.

## Encefalopatía

La encefalopatía es una entidad clínica caracterizada por una disfunción cerebral difusa que se manifiesta clínicamente con alteraciones en la atención, la cognición y la conciencia, y que

puede presentar una variabilidad en su gravedad. En su forma aguda, la encefalopatía puede oscilar desde una confusión leve y delirio, hasta el estado de coma. En los casos de encefalopatía crónica, lentamente progresiva o estática, se puede observar una retención inicial de la atención, seguida de una pérdida progresiva de la capacidad cognitiva<sup>15,16</sup>.

El abordaje diagnóstico de la encefalopatía es complejo y requiere de una adecuada historia clínica y exploración física, así como la realización de pruebas complementarias, tales como análisis sanguíneo, examen del líquido cefalorraquídeo (LCR), pruebas de imagen y electroencefalograma (EEG)<sup>15</sup>.

Dentro del marco del diagnóstico diferencial, es posible realizar una distinción según la evolución temporal de la encefalopatía:

- La encefalopatía de inicio hiperagudo debe llevar a considerar la enfermedad cerebrovascular, las crisis epilépticas, los traumatismos craneoencefálicos o la migraña.
  - La encefalopatía de inicio agudo debe llevar a considerar una infección neurológica (por ejemplo, meningitis o encefalitis bacteriana o viral) o desmielinización aguda (como la encefalomielitís aguda diseminada o el brote de esclerosis múltiple).
  - La encefalopatía de inicio subagudo debe conducir a la consideración de neoplasia (neoplasia cerebral primaria o metástasis), enfermedades autoinmunitarias (como la encefalitis límbica mediada por anticuerpos) e infecciones (como la meningitis fúngica o tuberculosa).
  - La encefalopatía de inicio crónico debe conducir a la consideración de condiciones neurodegenerativas (como la demencia)<sup>16</sup>.
- Los daños tóxicos y metabólicos pueden ocasionar encefalopatía en cualquier curso de tiempo, dependiendo de la toxina o metabolito implicado y el periodo de tiempo de su exposición<sup>16</sup>.

## Encefalopatía por antibióticos

El síndrome confusional, un trastorno neurológico caracterizado por confusión y alteración del estado de conciencia, es un hallazgo común en pacientes hospitalizados y en aquellos que requieren cuidados intensivos, con una incidencia del 50 % y el 80 %, respectivamente. Este síndrome se asocia con un aumento en la duración de la hospitalización, complicaciones durante el ingreso, traslado a centros de cuidados a largo plazo, readmisiones, deterioro cognitivo, dependencia y mayor riesgo de mortalidad tanto en el hospital como a un año después. La mayoría de las encefalopatías inducidas por fármacos son reversibles; sin embargo, la incidencia de encefalopatías causadas por antibióticos es menor al 1 %<sup>4</sup>.

El uso de antibióticos ha sido asociado con efectos neurológicos adversos desde 1947, cuando Reuling y Cramer reportaron por primera vez el uso de penicilina intratecal y sus efectos. Desde entonces, se ha identificado una amplia variedad de síntomas clínicos relacionados no solo con la administración de penicilina por diversas vías, sino también con el uso de muchos otros agentes antimicrobianos<sup>5</sup>.

Se han descrito tres tipos distintos de toxicidad según su fisiopatología, presentación clínica y hallazgos de pruebas complementarias:

- Tipo I (betalactámicos): los síntomas aparecen en cuestión de días y se caracterizan por la presencia de mioclonías o convulsiones, alteraciones en el EEG y una resonancia magnética (RM) normal. La resolución de los síntomas suele ocurrir en días.

## Encefalopatía por betalactámicos

- Tipo II (penicilina procaína, sulfonamidas, fluoroquinolonas y macrólidos): el inicio de los síntomas también ocurre en días y se caracteriza por psicosis, con una rara presencia de crisis o alteraciones en el EEG. La RM suele ser normal y la resolución de los síntomas ocurre en días.

- Tipo III (metronidazol): los síntomas aparecen semanas después del inicio del tratamiento y se caracterizan por disfunción cerebelosa y alteraciones inespecíficas en el EEG, aunque sin crisis. En la RM se observan alteraciones<sup>4</sup>.

El tipo I de toxicidad se produce como resultado de una disfunción en la transmisión de sinapsis inhibitorias, lo que lleva a una excitotoxicidad. En este proceso, la unión del ácido gamma-aminobutírico al receptor tipo A (RcA) desencadena un flujo de iones cloruro hacia el interior celular, lo que aumenta el umbral para el potencial de acción. Los betalactámicos, incluyendo las penicilinas y las cefalosporinas, impiden la unión de los neurotransmisores a este receptor, ya sea de forma no competitiva o competitiva. La afinidad de los betalactámicos por el RcA depende de la estructura del anillo betalactámico, aunque también hay otras estructuras implicadas. Por ejemplo, los carbapenemes tienen una mayor cantidad de aminoácidos básicos en la cadena lateral en la posición C2, lo que aumenta la inhibición y, por lo tanto, su potencial epileptogénico<sup>4,11-13,17</sup>.

El tipo II se ha relacionado con alteraciones en la dopamina D2 y en los receptores NMDA de glutamato. Sin embargo, la procaína presenta un mecanismo propio: su estructura es muy parecida a la cocaína, produciendo por ello tanto un bloqueo de canales del sodio como una inhibición de la recaptación de dopamina. La procaína produce de forma habitual ansiedad y somatización en pacientes sanos y produce un incremento del flujo sanguíneo visualizado mediante SPECT<sup>4</sup>.

El tipo III se ha asociado a la formación de radicales libres y la presencia de un metabolismo de la tiamina alterado<sup>4</sup>.

Es importante resaltar el papel del estado proinflamatorio relacionado con la infección en la fisiopatología de la encefalopatía inducida por antibióticos. La producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  a nivel sistémico, es un paso clave en la patogénesis de la encefalopatía, que luego actúan sobre el cerebro. En infecciones sistémicas leves, los cambios no disruptivos en la barrera hematoencefálica pueden ser más relevantes, mientras que durante la sepsis pueden ocurrir cambios no disruptivos y disruptivos<sup>18</sup>.

Además de las características comunes de cada grupo de antibióticos, hay ciertas especificaciones de cada fármaco que también deben ser consideradas. Por ejemplo, las penicilinas hidrofóbicas tienen mayor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Imipenem, en comparación con otros carbapenemes, tiene una tasa de aclaramiento del LCR menor, lo que contribuye a un aumento de su toxicidad. El meropenem, debido a las diferencias en la cadena lateral C-2, es menos neurotóxico que el imipenem<sup>4,10-12</sup>.

### Encefalopatía por betalactámicos

La neurotoxicidad por betalactámicos es una complicación relativamente común en pacientes hospitalizados en cuidados intensivos, afectando a alrededor del 10-15 % de ellos. Esta toxicidad puede manifestarse con diversos síntomas clínicos, que van

desde la confusión y la encefalopatía hasta las mioclonías, las convulsiones y el estado epiléptico no convulsivo. Entre los betalactámicos, las penicilinas son los antibióticos que con mayor frecuencia causan encefalopatía. En general, esta toxicidad se asocia con dosis elevadas de penicilina, especialmente si la excreción renal está disminuida debido a una enfermedad subyacente o si existe una enfermedad neurológica preexistente en el paciente<sup>8,11</sup>.

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo implicados en el desarrollo de encefalopatía por betalactámicos están relacionados tanto con las características del fármaco como del paciente<sup>8,11,13</sup>.

Las diferencias en la penetración del fármaco, la dosis y el tiempo de exposición son factores a considerar en este riesgo. Por ejemplo, se ha demostrado que el uso puntual de cefazolina como profilaxis quirúrgica no se ha relacionado con eventos neurológicos. Algunos de los betalactámicos más icterogénicos (con más capacidad para desencadenar crisis epilépticas) tienen una penetración significativa en la barrera hematoencefálica, lo que puede aumentar este riesgo (cefazolina 0,7-10 %, bencilpenicilina 2 %, imipenem 20 %). Además, las diferencias estructurales pueden influir en el desarrollo de ciertos síntomas, como es el caso del imipenem, que debido a las diferencias en su cadena lateral C2 es más neurotóxico<sup>11-14</sup>.

Respecto a los antibióticos más recientes, como ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam, existe una cantidad limitada de información disponible sobre su neurotoxicidad. Sin embargo, se ha observado una sobrenotificación de efectos neurológicos graves, como encefalopatía y cambios en el estado mental, en comparación con otras cefalosporinas. Es importante destacar que esto no necesariamente refleja un mayor riesgo intrínseco asociado con estos agentes debido a sus características específicas. En cambio, puede ser el resultado de un sesgo de canalización, en el cual se utilizan dosis estándar o más altas de estos antibióticos para mejorar la eficacia en infecciones multirresistentes graves en entornos críticos<sup>19</sup>.

Es crucial destacar que el potencial daño neurológico inducido por los betalactámicos puede verse agravado por las interacciones farmacológicas entre los fármacos, especialmente en pacientes con enfermedades agudas graves. Por ejemplo, se ha demostrado que la administración simultánea de carbapenem y valproato disminuye la concentración del valproato entre un 58 % y un 88,7 %, con un aumento en su aclaramiento del 191 % y una disminución de su vida media del 50 % al 80 %. Este hallazgo resalta la importancia de considerar las interacciones medicamentosas potenciales antes de prescribir estos agentes a pacientes en riesgo de padecer encefalopatía inducida por betalactámicos<sup>11</sup>.

La patogenia de la neurotoxicidad en pacientes con insuficiencia renal parece estar relacionada con un incremento en las concentraciones mínimas de betalactámicos, el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica secundaria a la elevación de la urea en sangre y la acumulación de ácidos orgánicos tóxicos en el LCR. Este fenómeno se debe a la acumulación de betalactámicos tanto en la sangre como en el LCR, lo que provoca una elevación de las concentraciones a niveles tóxicos<sup>11,13,14,19,20</sup>.

Además, se han descubierto algunas enfermedades neuropsiquiátricas como posibles factores de riesgo para la aparición

de encefalopatía en pacientes tratados con betalactámicos. Entre ellas se incluyen el Parkinson, accidentes cerebrovasculares, esquizofrenia paranoide tratada con terapia electroconvulsiva y encefalopatía hepática. La presencia de epilepsia previa también puede aumentar el riesgo de desarrollar crisis convulsivas<sup>5,11</sup>.

Es importante tener en cuenta que los pacientes de edad avanzada pueden experimentar cambios farmacocinéticos que aumentan su susceptibilidad a la toxicidad farmacológica, lo que también se aplica en el caso de los betalactámicos. Además, se ha observado una mayor asociación de toxicidad con la ampicilina en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, aunque se informa escasamente sobre eventos neurotóxicos en pacientes pediátricos<sup>11,13</sup>.

Un estudio reciente retrospectivo ha identificado la obesidad como un factor de riesgo previamente no descrito para el desarrollo de encefalopatía inducida por betalactámicos<sup>21</sup>.

Además, no se han encontrado diferencias significativas entre sexos en cuanto a la incidencia de esta complicación. Por otro lado, la edad de presentación es muy variable, aunque se ha observado un pico máximo de incidencia en la edad media de la vida. En general, los pacientes de edad avanzada presentan cambios farmacocinéticos que los hacen más susceptibles a la toxicidad farmacológica, incluida la neurotoxicidad inducida por betalactámicos<sup>5,12</sup>.

### **Manifestaciones clínicas**

El inicio de los síntomas asociados a la neurotoxicidad por betalactámicos puede ser altamente variable, dependiendo del tipo de betalactámico utilizado y del contexto clínico en el que se administre, con un rango que va desde las veinticuatro horas hasta los treinta días después de la exposición. Se han descrito diversas manifestaciones clínicas asociadas a la toxicidad neurológica, incluyendo alteraciones cognitivas como confusión, alteración del estado de alerta, encefalopatía y alucinaciones. Además, se han observado trastornos del movimiento como asterixis, discinesia, mioclonías, convulsiones y estado epiléptico, siendo estas últimas clasificadas como crisis sintomáticas por la Liga Internacional de la Epilepsia, según estudios previos y revisiones de la literatura. Asimismo, se han descrito síntomas psiquiátricos como ataques de pánico recurrentes, síndrome depresivo y trastorno de estrés postraumático en algunos casos<sup>12,13,16,22</sup>.

Algunos antibióticos tienen una mayor tendencia a causar ciertos síntomas. Por ejemplo, las penicilinas, cefalosporinas de cuarta generación e imipenem se han asociado con una mayor actividad convulsiva. Por otro lado, las penicilinas, en particular piperacilina-tazobactam, y el meropenem se han relacionado con la aparición de alucinaciones y delirios, mientras que la afasia se ha caracterizado durante el tratamiento con cefepime. Es importante tener en cuenta que la aparición de estos síntomas puede variar según el paciente y el entorno clínico, y que el tiempo de aparición también puede ser variable<sup>5,8,11,13,23,24</sup>.

### **Pruebas complementarias**

Las pruebas a realizar en el abordaje diagnóstico de la encefalopatía incluyen analítica sanguínea, examen del LCR, pruebas de imagen y EEG<sup>15</sup>.

Estas pruebas, en conjunto, pueden ayudar a identificar la causa subyacente de la encefalopatía. Aunque las pruebas de laboratorio y las imágenes cerebrales como la tomografía computarizada y la RM cerebral a menudo no revelan hallazgos patológicos en estos casos. No obstante, se ha observado una alteración del EEG en el 70 % de los casos de encefalopatía, siendo este porcentaje mayor en el caso de encefalopatía asociada a cefalosporinas (95 %) y penicilinas (83 %)<sup>4,19,25</sup>.

En términos generales, la EEG es una herramienta valiosa en la evaluación de pacientes que presentan encefalopatías agudas o crónicas para diferenciar las condiciones asociadas con convulsiones. Los distintos patrones que se detectan en el EEG en las encefalopatías son sensibles, aunque generalmente no son específicos de una etiología particular. Por lo general, se asocia con una disminución de la actividad cerebral y actividad de fondo en forma de ondas lentas. Por lo tanto, el EEG es útil para evaluar el grado de disfunción cerebral en la encefalopatía y monitorear los cambios junto con la progresión clínica. Su realización es especialmente importante en caso de desarrollar estatus epiléptico no convulsivo, lo cual puede representar un desafío diagnóstico clínico, especialmente en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades<sup>15,26</sup>.

Los principales hallazgos electroencefalográficos en la encefalopatía por betalactámicos incluyen el estado epiléptico no convulsivo (25-30 %), descarga periódica generalizada con o sin morfología trifásica (38 %), actividad delta rítmica generalizada (26 %) y patrones de punta y onda generalizados (10 %). Los patrones de descarga periódica generalizada se asocian con varias afecciones, incluida la lesión cerebral anóxica, mientras que las ondas trifásicas se han relacionado históricamente con la encefalopatía hepática, aunque ahora se reconocen como un hallazgo no específico. La actividad delta rítmica generalizada y los patrones de punta y onda generalizados se han observado en una variedad de afecciones encefalopáticas, como las entidades tóxicas, metabólicas, infecciosas, neoplásicas y epilépticas. Es importante destacar que la realización de un EEG en la encefalopatía por betalactámicos puede ser especialmente útil en caso de desarrollo de estado epiléptico no convulsivo, que puede ser un reto diagnóstico clínico, especialmente en pacientes ancianos y con otras patologías intercurrentes<sup>4,15,19,25</sup>.

También se ha reportado la aparición de convulsiones focales, lo que sugiere una posible lateralización del EEG en la neurotoxicidad inducida por cefepime<sup>19</sup>.

Es de gran importancia establecer una correlación entre los resultados neurofisiológicos y clínicos en pacientes gravemente enfermos que reciben sedantes, ya que las características clínicas y del EEG pueden ser muy confusas y es necesario descartar posibles diagnósticos clínicos alternativos<sup>19,27</sup>.

### **Escala de Naranjo**

Ante la complejidad de establecer una relación causal entre el uso de betalactámicos y el desarrollo de encefalopatía, varios autores han sugerido la utilización de la Escala de Naranjo (figura 2) como una herramienta de asociación. Sin embargo, debido a la dificultad de descartar una causa infecciosa, la puntuación obtenida en la escala suele ser limitada, con valores de cuatro a cinco

Escala de Naranjo			
PREGUNTA	SI	NO	NS/NC
¿Existen informes concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
¿Apareció el evento adverso después de que se administró el fármaco?	+2	-1	0
¿Mejoró la reacción adversa cuando se suspendió el fármaco o se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿La reacción adversa apareció cuando se administró el medicamento?	+2	-1	0
¿Hay causas alternativas que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
¿Reapareció la reacción cuando se administró el placebo?	-1	+1	0
¿Se detectó el fármaco en algún fluido corporal en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
¿La reacción fue más grave cuando se aumentó la dosis o menos grave cuando se disminuyó?	+1	0	0
¿Tuvo el paciente una reacción similar a los mismos o similares fármacos en alguna exposición previa?	+1	0	0
Puntuación: ≥ 9 definitivo, 5-8 probable, 1-4 posible, 0 dudoso.			

Escala de Naranjo, utilizada por primera vez en: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reaction. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45

Figura 2.

puntos. Aunque puede proporcionar una guía y orientación útiles, su uso debe considerarse con precaución en estos casos<sup>4,23,24</sup>.

**Tratamiento**

Para los pacientes que presentan una encefalopatía grave inducida por antibióticos, no se han identificado fármacos terapéuticos específicos hasta la fecha. En consecuencia, la identificación de los factores de riesgo asociados con la neurotoxicidad es crucial y puede considerarse el primer paso más importante. Por ello, resulta fundamental evitar el uso de agentes neurotóxicos en pacientes con los factores de riesgo mencionados anteriormente, ya que esto puede prevenir la aparición de neurotoxicidad. Es importante tener en cuenta que, aunque se ajusten las dosis de los antibióticos en pacientes con insuficiencia renal, en muchos casos aún se producen efectos adversos, incluso en pacientes con diálisis concomitante<sup>20,27,28</sup>.

El diagnóstico preciso de encefalopatía por antibióticos puede ser dificultado por el cuadro clínico general del paciente, ya que los cambios en el estado mental pueden confundirse fácilmente con el proceso infeccioso subyacente que requiere el uso de antibióticos, o con un trastorno metabólico preexistente, como la insuficiencia renal<sup>28</sup>.

La eficacia de un agente antimicrobiano está estrechamente relacionada con su capacidad para inhibir o matar al microorganismo, lo cual depende tanto de su potencia como de la exposición. La potencia se evalúa comúnmente mediante la determinación de la CMI necesaria para lograr una actividad bactericida o bacteriostática. En el caso de los antimicrobianos cuya eficacia depende del área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), la relación entre la exposición, la CMI y la respuesta se establece a través de la relación AUC/CMI. En general, una respuesta óptima se logra cuando se alcanza una exposición adecuada en relación con la potencia del agente antimicrobiano<sup>29</sup>.

Aunque el uso de dosis superiores a las recomendadas en el prospecto puede ser justificado en la UCI para asegurar una dosificación efectiva de los antibióticos, se debe tener en cuenta que la exposición a concentraciones de betalactámicos superiores a las terapéuticas puede tener consecuencias. En términos de penetración en el LCR, medida por el ratio AUC en LCR/AUC en sangre, se ha observado que la penetración de los antibióticos β-lactámicos en ausencia de inflamación meníngea es generalmente inferior a 0,15, lo que se considera relativamente pobre.

Sin embargo, algunos estudios han demostrado que durante el tratamiento de meningitis bacterianas mediante infusión continua de betalactámicos, con control terapéutico de dosis objetivo, las concentraciones de estos fármacos en el LCR son superiores a las esperadas en otros contextos. Esto indica que, bajo ciertas circunstancias, la administración de dosis estándar de antimicrobianos podría desencadenar efectos adversos debido a la concentración excesiva en el sistema nervioso central<sup>14,30-32</sup>.

Para mitigar el riesgo de tales toxicidades, varios estudios han propuesto la monitorización terapéutica de los niveles de betalactámicos en sangre y han recomendado reducir las dosis si las concentraciones mínimas exceden de seis a diez veces la CMI del microorganismo en cuestión. Sin embargo, este enfoque es algo paradójico, ya que la toxicidad debería ser independiente de la susceptibilidad bacteriana. La principal limitación de este enfoque es la falta de umbrales bien definidos para los betalactámicos. La mayoría de los estudios han intentado establecer los umbrales de neurotoxicidad utilizando concentraciones mínimas (Cmin); no obstante, como se discutió anteriormente, estas concentraciones por sí solas pueden no predecir con precisión la exposición total al antimicrobiano<sup>4,11,12,14,33,34</sup>.

Además del sintomático, el primer tratamiento consiste en suspender o ajustar la dosis de los medicamentos sospechosos, aplicar diuréticos y/o iniciar diálisis u otras formas de intercambio sanguíneo<sup>28,32-34</sup>.

El EEG emergente puede ser útil, ya que el estatus epiléptico no inducido por fármacos puede detectarse fácilmente y es una entidad que puede ser potencialmente letal. Además, puede servir para distinguir aquel estatus inducido por fármacos de la encefalopatía per se. En casos de convulsiones o estatus de cualquier tipo, los anticonvulsivos pueden ser necesarios, aunque sea temporalmente. Dada la fisiopatología a la base de este cuadro las benzodiazepinas y el fenobarbital parecen postularse como los fármacos de elección<sup>9,16,28</sup>.

En casos con función renal alterada, una vez que se establece que la neurotoxicidad es causada por el antibiótico, puede ser necesaria la hemodiálisis o la hemofiltración para la depuración adecuada del fármaco<sup>33</sup>.

Como resumen de toda la información recogida proponemos un algoritmo terapéutico guiado por la monitorización de la concentración de betalactámicos, así como la sintomatología desarrollada por el paciente (figura 3)<sup>29,33,34</sup>.

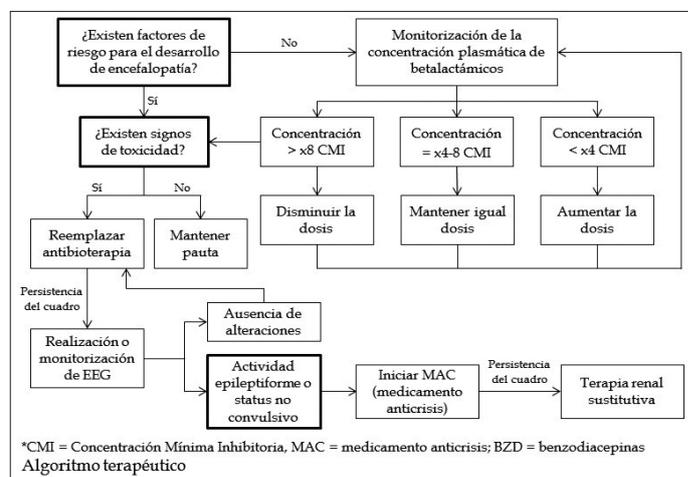


Figura 3.

## CONCLUSIONES

La encefalopatía inducida por betalactámicos es una entidad clínica subdiagnosticada, especialmente en pacientes fuera del entorno de los cuidados intensivos. La ausencia de pruebas diagnósticas específicas dificulta su diagnóstico diferencial. Por lo tanto, el primer paso para abordar esta entidad es realizar una selección adecuada del fármaco, basándose en las características clínicas del paciente, tanto las basales como las circunstanciales en el periodo agudo, así como de la infección intercurrente a tratar.

Si bien evitar la administración de todos los antibióticos asociados con la neurotoxicidad mencionada no parece factible en la práctica clínica habitual, el conocimiento sobre qué agentes están comúnmente implicados y qué manifestaciones se ven con frecuencia puede traducirse en una atención más proactiva. Si se sospecha la aparición de encefalopatía, el primer paso será retirar el fármaco. En caso de aparición de crisis convulsivas o estatus epiléptico no convulsivo, las benzodiazepinas y el fenobarbital se postulan como los fármacos de elección. Aunque el pronóstico por lo general es favorable, en algunas ocasiones será necesario implementar medidas más agresivas, como la diálisis.

La monitorización intensiva en hospitales se ha demostrado como una forma eficaz de detectar relaciones entre la exposición al fármaco y las consiguientes reacciones adversas al fármaco; sin embargo, aún no se han establecido umbrales bien definidos. A pesar de todo lo expuesto anteriormente, se considera necesario realizar estudios más exhaustivos con criterios de inclusión mejor definidos para lograr una mejor caracterización de esta entidad y permitir un diagnóstico inicial más rápido.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nichols R., Horstman J. y Nitz I. Army Health Systems Doctrine and Training in Relation to Antibiotics: A Systematic Review. *Mil Med*, 2022; usac210.
- Butler F. y O'Connor K. Antibiotics in tactical combat casualty care 2002. *Mil Med*, 2003, 168 (11): 911-4.
- Neu D. W., Guidry T. J., Gillion A. R. y Pattanaik D. N. Impact of Beta-Lactam Allergies on Selection of Antimicrobials in an Inpatient Setting Among Veteran Population. *Mil Med*, 2022, 187 (5-6): e567-e571.
- Bhattacharyya S., Darby R., Raibagkar P., Gonzalez-Castro L. y Berkowitz A. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*, 2016, 86 (10): 963-971.
- Conway N., Beck E., Somerville J. Penicillin encephalopathy. *Postgrad Med J* 1968, 44 (518): 891-7.
- Rusu A. y Lungu A. The new fifth-generation cephalosporins, a balance between safety and efficacy. *Ro J Pharm Pract*, 2020, 13 (3): 121-6.
- Brunton Laurence L., Lazo John S. y Parker Keith L. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 11ª ed. McGraw Hill, 2006.
- Letourneau A. R., Hooper D. C. y Hall K. K. *Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects*. [Monografía en Internet]. Rochester (MN): UpToDate.
- Suárez C. y Gudíol F. *Antibióticos betalactámicos. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2009; 27 (2): 116-129.
- De Sarro A., Ammendola D., Zappala M., Grasso S. y De Sarro G. N. Relationship between Structure and Convulsant Properties of Some b-Lactam Antibiotics following Intracerebroventricular Microinjection in Rats. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39 (1): 232-7.
- Roger C. y Louart B. Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? *Review Microorganisms*, 2021, 9 (7): 1505.
- Barreto E. F., Webb A. J., Pais G. M., Rule A. D., Jannetto P. J. y Scheetz M. H. Setting the Beta-Lactam Therapeutic Range for Critically Ill Patients: Is There a Floor or Even a Ceiling? *Crit Care Explor*, 2021, 3 (6): e0446.
- Mattappalil A. y Mergenhagen K. A. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther*, 2014, 36 (11): 1489-1511.e4.
- Sahand-Imani A., Buscher H., Marriott D., Gentili S., Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of  $\beta$ -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72 (10): 2891-2897.
- Rayi A. y Mandalaneni K. Encephalopathic EEG Patterns, 2023 Mar 4. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Erkkinen M. G. y Berkowitz A. L. A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. *The American Journal of Medicine*, 2019, 132 (10): 1142-1147.
- Lindquist C. E., Dalziel J. E., Cromer B. A. y Birnir B. Penicillin blocks human  $\alpha(1)\beta(1)$  and  $\alpha(1)\beta(1)\gamma(2S)$  GABA(A) channels that open spontaneously. *Eur J Pharmacol*, 2004, 496: 23-32
- Varatharaj A. y Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun*, 2017, 60: 1-12.
- Gatti M., Raschi E. y De Ponti F. Serious adverse events with novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations: a large-scale pharmacovigilance analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(6):1169-1176.
- Anthony C., Sharma M., Spina R., Macdonald P. S. y Sevastos J. Dose-adjusted beta-lactam antibiotic-induced encephalopathy in a patient with end-stage renal impairment: a case report. *EJCRIM*, 2015, 2.
- Haddad N. A., Schreier D. J., Fugate J. E., Gajic O., Hocker S. E., Ice C. J., Leung S. B., Mara K. C., Rabinstein A. A., Rule A. D. y Barreto E. F. Incidence and Predictive Factors Associated with Beta-Lactam Neurotoxicity in the Critically Ill: A Retrospective Cohort Study. *Neurocrit Care*, 2022, 37 (1): 73-80.
- Sutter R., Rüegg S, Stephan Rüegg, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology*. 2015;85(15):1332-41.
- Payne L. E., Gagnon D. J., Riker R. R., Seder D. B., Glisic E. K., Morris J. G. y Fraser G. L. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 276.
- Appa A. A., Jain R., Rakita R. M., Hakimian S. y Pottinger P. S. Characterizing Cefepime Neurotoxicity: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4 (4): ofx170.
- Adams R., Chopra P., Miranda R. y Calderon A. Ertapenem-induced encephalopathy. *BMJ Case Rep*, 2020, 13 (6): e231875.
- Demir A. B., Bora I. y Uzun P. Nonconvulsive status epilepticus cases arising in connection with cephalosporins. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2016, 6: 23-7.
- Cases A., Saurina A., Vera M., Pou M., López Pedret J., Darnell A. y Campistol J. M. Estatus epiléptico no convulsivo secundario a cefepima a dosis ajustadas en enfermos con insuficiencia renal crónica. *Nefroplus*, 2000, 20 (6): 477-565.
- Rodríguez K. y Montero Chacón L. Estado Epiléptico No Convulsivo en la Unidad de Cuidado Intensivo. *Neuroeje*, 2016, 29 (1): 18-25.
- Mouton J. W., Ambrose P. G., Canton R., Drusano G. L., Harbarth S., MacGowan A., Theuretzbacher U. y Turnidge J. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resist Updat*, 2011, 14 (2): 107-17.
- Nau R., Sörgel F. y Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23 (4): 858-83.
- Le Turnier P., Gregoire M., Deslandes G., Lakhal K., Deschanvres C., Lecomte R., Talarmin J. P., Dubé V., Bellouard R., Boutoille D., Leroy A. G. y Gaborit B. J. NAMAP study group. Should we reconsider cefazolin for treating staphylococcal meningitis? A retrospective analysis of cefazolin and cloxacillin cerebrospinal fluid levels in patients treated for staphylococcal meningitis. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26 (10): 1415.e1-1415.e4.
- Guo Y., Shao X., Zhang L., Miao J. y Zhang Y. A case of suspected antibiotic-associated encephalopathy in a patient undergoing long-term peritoneal dialysis. *J Int Med Res*, 2020, 48 (5): 300060520924507.
- Guilhaumou R., Benaboud S., Bennis Y., Dahyot-Fizelie C., Dailly E., Gandia P., Goutelle S., Lefeuvre S., Mongardon N., Roger C., Scala-Bertola J., Lemaitre F. y Garnier M. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care*, 2019, 23 (1): 104.
- Grill M. F. y Magant R. K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72 (3): 381-393.