



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Convulsiones asociadas al uso de
antibióticos betalactámicos en pediatría: una
revisión sistemática**

**Seizures associated with the use of beta-
lactam antibiotics in pediatrics: a systematic
review**

Alumno:

Tamara Lucia Rodrigues Amaral
tamaralucia.rodriguesamaral@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrián Estrin
marcelo.estrin@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Convulsiones asociadas al uso de antibióticos betalactámicos en pediatría: una revisión sistemática

Seizures associated with the use of beta-lactam antibiotics in pediatrics: a systematic review

Autores: Rodrigues Amaral T, Estrin M

Resumen

Introducción: Los betalactámicos son un grupo de antibióticos muy utilizados en la práctica médica. Son fármacos que cubren un espectro antibacteriano que comprende bacterias. Los antibióticos están comúnmente asociados a presentar como efecto adverso convulsiones en los pacientes que los utilizan. En el presente trabajo se intentan abordar los efectos neurotóxicos causados por los betalactámicos. **Material y métodos:** El presente estudio es una revisión sistemática de la literatura, donde se analizaron artículos preexistentes que tuvieron como punto de partida una pregunta específica de investigación. **Resultados:** Se analizaron 9 artículos. El número total de pacientes reportados con convulsiones fue de 167, el estudio que más pacientes reportó fue 152 y el de menos 1. **Conclusión:** En relación a lo analizado por el meta-análisis comparativo entre betalactámicos carbapenémicos y no-carbapenémicos, se observa una incidencia mayor de episodios convulsivos cuando se administra Imipenem y Meropenem, directamente relacionados a una importante caída del nivel de ácido valproico (en pacientes que utilizan este otro medicamento), el cual se restaura a niveles normales en cuestión de días posteriores al cese de la medicación. En cuanto a las cefalosporinas, uno de los efectos adversos observados fue el coma.

Palabras Clave: Beta-Lactams[MeSH Terms] ; Seizures[MeSH Terms] ; Beta-Lactams/toxicity[MeSH Terms] ; Beta-Lactams/drug effects[MeSH Terms] ; Humans[MeSH Terms]

Abstract

Background: Beta-lactams are a group of antibiotics widely used in medical practice. They are drugs that cover an antibacterial spectrum that includes bacteria. Antibiotics are commonly associated with seizures as an adverse effect in patients who use them. In the present work we try to address the neurotoxic effects caused by beta-lactams. **Material and methods:** This study is a systematic review of the literature, where pre-existing articles were analyzed that had a specific research question as their starting point. **Results:** 9 articles were analyzed. The total number of patients reported with seizures was 167, the study that reported the most patients was 152 and the one with the least 1. **Conclusion:** In relation to what was analyzed by the comparative meta-analysis between carbapenem and non-carbapenem beta-lactams, a higher incidence of seizure episodes was observed when Imipenem and Meropenem were administered, directly related to a significant drop in the valproic acid level (in patients using this other drug), which is restored to normal levels within days of stopping the medication. Regarding cephalosporins, one of the adverse effects observed was coma.

Keywords: Beta-Lactams[MeSH Terms] ; Seizures[MeSH Terms] ; Beta-Lactams/toxicity[MeSH Terms] ; Beta-Lactams/drug effects[MeSH Terms] ; Humans[MeSH Terms]

INTRODUCCIÓN

Los betalactámicos son un grupo de antibióticos muy utilizados en la práctica médica. Son fármacos que cubren un espectro antibacteriano que comprende bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas y son clasificados en 4 grupos, carbapenémicos, cefalosporina, penicilina y monobactámicos; hay un quinto grupo, los inhibidores de la betalactamasa, que son asociados a los betalactámicos a fin de potenciar su efecto en las bacterias que presentan resistencias a los betalactámicos.

(1) Los diferentes medicamentos relacionados a cada grupo se ve descriptos en la tabla 1, 2 y 3.

Este grupo actúa en la pared celular bacteriana haciendo la inhibición de la síntesis de peptidoglicano. (2)

Este mecanismo de acción se da debido a la presencia de un anillo betalactámico en su estructura, lo que le confiere la inhibición de la última etapa de formación de los peptidoglicanos. Eso se da debido a que el peptidoglicano está formado por una cadena de glúcidos, que están constituidos por una repetición de moléculas de ácido N-acetilmuranico y N-acetilglucosamida. Este ácido muranico tiene la función de fijación de las cadenas de tetrapeptidos, que unidas entre si forman una malla directamente (en los casos de bacterias gramnegativas) o por un pentapéptido de glicina (en los casos de bacterias grampositivas). Es en esta etapa que actúan los betalactámicos, impidiendo la unión o la transpeptidación, lo que genera con que la pared bacteriana se torne débil haciendo con que se rompa. (3)

Este grupo de fármaco esta indicados en casos de infecciones del sistema nervioso central, piel, partes blandas, respiratorias, urinarias, osteoarticular, sepsis, endocarditis bacteriana, neutropenia febril, y como todo fármaco este grupo tiene sus efectos adversos. (3) Podemos citar como efecto adverso más frecuente alergias, alteraciones gastrointestinales, hematológica, hepáticas, dermatológica y neurológica. Con respecto a los efectos adversos neurológicos los betalactámicos pueden causar encefalitis, temblor, hiperexcitabilidad, confusión, psicosis, Parkinson, alucinaciones, ataque de pánico, convulsiones y crisis mioclónicas. (2)

Se ha descrito en la literatura que la gran mayoría de los betalactámicos están asociados con el riesgo de afectación del sistema nervioso central (SNC), con excepción de temacilina y aztreonam (4) ya el imipenem en altas dosis presenta mayor probabilidad de generar convulsiones y crisis mioclónicas. (5)

Existen factores de riesgos que aumentan la aparición de eventos adversos neurotóxicos como la edad (que se torna un potencial factor de riesgo, pues la edad avanzada genera cambios en la farmacocinética de los antibióticos), el exceso de dosificación, trastorno subyacente del sistema nervioso central, la administración asociada de fármacos nefrotóxicos o proconvulsivos, la administración in situ en el sistema nervioso central, la insuficiencia renal en su fase aguda o crónica. Este último presenta el principal factor de riesgo, y eso se puede explicar por algunos supuestos mecanismos como la concentración

sérica aumentada del fármaco; causado por una disminución del aclaramiento; la afinidad reducida de la unión del fármaco a la proteína albumina; presencia de compuestos de guanidina que son toxinas urémicas altamente neurotóxicas, el ácido hipúrico, otra toxina urémica también puede causar una saturación del sistema de salida activa del líquido cefalorraquídeo a la sangre. (5) El efecto neurotóxico se explica pues el anillo betalactámico presente en estos fármacos presentan similitud estructural con el neurotransmisor GABA, lo que hace con que el fármaco se una a los receptores de GABA generando así la apertura de los canales, además de eso hay liberación de endotoxinas y citoquinas, aumento en la excitación de glutamérgicos, aumento de la capacidad excitatoria de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoaxol propionato (AMPA), y la acumulación de metabolitos epileptógenos. (6)

Los antibióticos están comúnmente asociados a presentar como efecto adverso convulsiones en los pacientes que los utilizan, donde en su gran mayoría este hecho se da a los pacientes que utilizan clases de antibióticos betalactámicos. (6)

Parece existir un consenso general entre los médicos de que Imipenem es el más epileptogénico de todos los carbapenémicos (7)(8)(9).

Es importante tener en cuenta que, la mortalidad de las convulsiones sintomáticas es alta, oscilando entre el 10% y 40% (10).

Según el estudio "Focal seizures with a migrating aspect in infants treated with beta-lactam antibiotics - 2020" (11), las convulsiones son un efecto secundario reconocido, aunque raro del tratamiento con antibióticos betalactámicos.

En el presente trabajo se intentan abordar los efectos neurotóxicos causados por los betalactámicos que pueden generar un síndrome convulsivo, teniendo en cuenta sus características y mecanismo de producción, a fin de identificar las causas que puede llegar a generar este síndrome, los pacientes más susceptibles y su incidencia.

La pregunta PICO que motivó esta investigación fue:

¿Cuál el riesgo de síndrome convulsivo en pacientes que utilizan fármacos betalactámicos en diversas patologías infecciosas?

P- Población en estudio: Pacientes pediátricos enfermos en tratamiento con antibióticos

I- Intervención: uso de antibióticos betalactámicos

O- Resultados: Efectos adversos neurotóxicos y/o riesgo de síndrome convulsivo

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión sistemática de la literatura, donde se analizaron artículos preexistentes que tuvieron como punto de partida una pregunta específica de investigación.

Fueron establecidos criterios de inclusión y exclusión. Los artículos elegibles debieron contener informaciones

minuciosas a respecto de la pregunta base de investigación.

El objetivo principal es analizar el riesgo de síndrome convulsivo en pacientes cursando diferentes patologías en tratamiento con antibióticos betalactámicos y, secundariamente, analizar dentro del grupo de betalactámicos cual presenta mayor incidencia de síndromes convulsivos.

Criterios de inclusión

Estudios de tratamientos antibióticos con betalactámicos, de cualquier enfermedad.

Sin restricciones de sexo.

Estudios en pacientes humanos entre 0 y 18 años.

Sin restricciones de idioma.

Criterios de exclusión

No serán incluidos artículos experimentales en animales.

Publicaciones que hayan incluido tratamientos antibióticos con otros grupos que no sean betalactámicos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica metódica, exhaustiva y rigurosa en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Scielo y Google scholar, que incluyó artículos relevantes para los temas de "síndrome convulsivo ocasionado por el tratamiento con antibióticos betalactámicos". Sin restricción de idioma, sin filtro de fecha de publicación mediante los descriptores beta-Lactams; Seizures; neurotoxic; adverse effects; penicillin; carbapenem; cephalosporin.

Tras varias búsquedas se llegó a 10 artículos tras utilizar las siguientes terminologías:

((beta-Lactams[MeSH Terms]) AND (Seizures[MeSH Terms])) AND (adverse effects)

Con los filtros: Case Reports, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans, Child: birth-18 years.

De estos 10 artículos no fue posible la descarga del número 6 en la lista.

El ámbito utilizado en el presente estudio es la Universidad Abierta Interamericana.

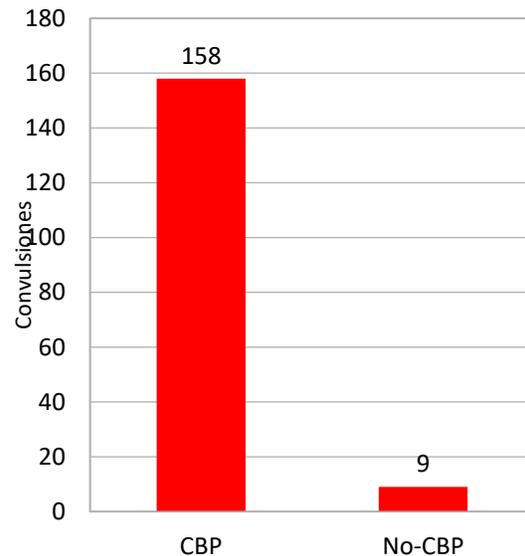
RESULTADOS

Se analizaron 9 artículos. De los 9 artículos analizados 2 correspondieron a estudios realizados en EEUU, 1 a Arabia Saudita, 1 a Serbia, 1 a Tunes, 1 a Japón, 1 a Polonia, 1 a Chile y 1 a Francia.

El número total de pacientes reportados con convulsiones fue de 167, el estudio que más pacientes reportó fue 152 y el de menos 1.

En la [Tabla 1] se dispusieron los resultados extraídos del análisis individual de cada artículo incluido en la revisión sistemática, donde se detallan los datos correspondientes a cada variable analizada.

En el siguiente gráfico se expone la comparación de incidencia de convulsiones en pacientes con tratamiento de antibiótico carbapenem y no carbapenem.



Fuente: Autor 2022.

DISCUSIÓN

En relación a lo analizado por el meta-análisis comparativo entre betalactámicos carbapenémicos y no-carbapenémicos (7), y en base a otros de los casos analizados (12)(18), se observa una incidencia mayor de episodios epilépticos cuando se administra Imipenem y Meropenem (ambos pertenecientes al grupo de betalactámicos carbapenémicos), directamente relacionados a una importante caída del nivel de ácido valproico (en pacientes que utilizan este otro medicamento), el cual se restaura a niveles normales en cuestión de días (o incluso horas) posteriores al cese de la medicación(1)(20).

En cuanto a las cefalosporinas, en su mayoría suministradas para casos de infección pulmonar, uno de los efectos adversos presentes fue el coma (escala de Glasgow (7)(13)(16)(17). Episodios no-convulsivos están comúnmente asociados a pacientes adultos con daños en funciones renales, pero se reportan también casos en pediatría (13). Otros efectos adversos reportados son reacciones en la piel y fiebre en infantes (14); y meningitis en neonatales, que a su vez trae como secuelas un notable retraso psicomotor (15)(17).

El grupo de penicilinas parece ser el más seguro entre los betalactámicos, aun así, se halló un caso de episodio convulsivo con el uso de Piperacilina en una paciente femenina de 11 años. Esto se debe a la interacción con otro medicamento, Vincristina, utilizado para el tratamiento de quimioterapia por leucemia (19).

CONFLICTOS DE INTERÉS

El presente estudio no presenta patrocinadores, financiamiento, afiliaciones institucionales, conflictos de interés o incentivos a las personas del estudio por sí tratar de un estudio de revisión sistemática en base de datos de artículos publicados anteriormente.

BIBLIOGRAFÍA

1. J Gómez J, et al. Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(1): 1-9
2. Morales PAH, Bastos JLG, Marín DG, Londoño LM, Tamayo AH, Cárdenas PAU, et al. Reacciones adversas a betalactámicos: una revisión de tema. :10.
3. Marín M, et al. Antibióticos Betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21 (1): 42-55
4. Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to β -lactam antibiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 4 de mayo de 2018;17(5):499-508.
5. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf.* diciembre de 2017;40(12):1171-98.
6. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology.* 13 de octubre de 2015;85(15):1332-41.
7. Cannon JP, Lee TA, Clark NM, Setlak P, Grim SA. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Aug;69(8):2043-55. doi: 10.1093/jac/dku111. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24744302.
8. Norrby SR. Carbapenems in serious infections: a risk-benefit assessment. *Drug Saf.* 2000 Mar;22(3):191-4. doi: 10.2165/00002018-200022030-00003. PMID: 10738843.
9. 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 Apr;31(4):408-23. doi: 10.1592/phco.31.4.408. PMID: 21449629.
10. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology.* 2015 Oct 13;85(15):1332-41. doi: 10.1212/WNL.0000000000002023. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26400582.
11. Minh Nguyen K, Bustarret O, Jugie M, Nabbout R, Kaminska A, Eisermann M. Focal seizures with a migrating aspect in infants treated with beta-lactam antibiotics - Report of two cases. *Neurophysiol Clin.* 2020 Apr;50(2):81-86. doi: 10.1016/j.neucli.2020.01.003. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044228.
12. Taha FA, Hammond DN, Sheth RD. Seizures from valproate-carbapenem interaction. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct;49(4):279-81. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.03.022. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23932807.
13. Thabet F, Al Maghrabi M, Al Barraq A, Tabarki B. Cefepime-induced nonconvulsive status epilepticus: case report and review. *Neurocrit Care.* 2009;10(3):347-51. doi: 10.1007/s12028-008-9166-8. Epub 2008 Nov 25. PMID: 19034700.
14. Atanasković-Marković M, Medjo B, Gavrović-Jankulović M, Ćirković Veličković T, Nikolić D, Nestorović B. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Nov;24(7):645-9. doi: 10.1111/pai.12121. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24028417.
15. Smaoui H, Hariga D, Hajji N, Bouziri A, Ben Jaballah N, Barsaoui S, Bousnina S, Sammoud A, Kechrid A. Méningite bactérienne iatrogène après ponction lombaire de diagnostic: à propos de trois cas observés à l'hôpital d'enfants de Tunis [Iatrogenic meningitis after diagnosis lumbar puncture: 3 cases reports in the paediatric Children's Hospital of Tunis]. *Bull Soc Pathol Exot.* 2011 Feb;104(1):10-3. French. doi: 10.1007/s13149-010-0084-6. Epub 2010 Nov 19. PMID: 21103965.
16. Makino Y, Sugiura T, Ito T, Sugiyama N, Koyama N. Carnitine-associated encephalopathy caused by long-term treatment with an antibiotic containing pivalic acid. *Pediatrics.* 2007 Sep;120(3):e739-41. doi: 10.1542/peds.2007-0339. Epub 2007 Aug 27. PMID: 17724113.
17. Kurlenda J, Kaminska-Pabich A, Grinholc M. Neonatal intrauterine infection with *Neisseria meningitidis* B. *Clin Pediatr (Phila).* 2010 Apr;49(4):388-90. doi: 10.1177/0009922809352376. Epub 2010 Jan 28. PMID: 20118079.
18. González C, Villena R. Interacción entre meropenem y ácido valproico: A propósito de dos casos pediátricos [Pharmacological interaction between meropenem and valproic acid: a report of two cases]. *Rev Chilena Infectol.* 2012 Jun;29(3):353-5. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182012000300018. PMID: 23096479.
19. Le Guellec C, Benz-de Bretagne I, Jonville-Bera AP, Tarfaoui N, Andres CR, Gendrot C, Jourdain A. A case of severe toxicity during coadministration of vincristine and piperacillin: are drug transporters involved in vincristine hypersensitivity and drug-drug interactions? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Nov;34(8):e341-3. doi: 10.1097/MPH.0b013e318257a4ae. PMID: 22627576.
20. San Antonio Arce V, Joyanes Abancens B. Meropenem y ácido valproico: una interacción a recordar [Meropenem and valproic acid. An interaction to remember]. *An Pediatr (Barc).* 2009 Feb;70(2):193-4. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2008.08.009. Epub 2008 Nov 17. PMID: 19217581.

ANEXO

Tabla 1. Datos extraídos de los artículos analizados en la revisión:

Nro. de referencia	País de origen	Nro. de casos reportados	Betalactámico utilizado	Sexo (%)	Edades (Media)	Efectos adversos	Motivo de prescripción antibiótica	Recomendación del autor
7	EEUU	152	Carbapenem			Convulsiones		
12	EEUU	1	Meropenem	1F	14 años	Convulsiones, caída ácido valproico	Infección Pulmonar	Suplementar ácido valproico
13	Arabia Saudita	3	Cefepima	1M 2F	15 años	Confusión (18), coma (2)	Fallo Renal	
14	Serbia	3	Ceftriaxona	1M 2F	3/6/9 años	SJS/TEN necrólisis piel Fiebre	Tratamiento pulmonar	
15	Túnez	3	Imipenem	1M 2F	0-2 meses	Meningitis, hidrocefalia, retraso psicomotor	Punción lumbar	
16	Japón	1	Cefditorena	1M	18 meses	Coma	Otitis	Suplemento Carnitina (ácido pivalico)
17	Polonia	1	Ceftazidima	1M	0 días	Meningitis, convulsiones	Desorden respiratorio	Suplementar ácido valproico
18	Chile	2	Meropenem	2F	1-5 años	caída ácido valproico, convulsiones	Neumonía	
19	Francia	1	Piperacilina	1F	11 años	Convulsión	Neutropenia, leucemia	Interacción con vincristina

Tabla 2. Clasificación de penicilinas

ANTIBIOTICOS	ESPECTRO DE ACCIÓN
Bencilpenicilina; bencilpenicilina procaína; bencilpenicilina benzatina	Grampositivos, anaerobios, algunos gramnegativos
Cloxacilina	Staphylococcus aureus, S.epidermidis, penicilina resistentes, Estreptococos
Amoxicilina Ampicilina	Cocos gramnegativos, Haemophilus influenzae y enterobacterias (Escherichia coli, Salmonella, Shigella, Proteus)
Ticarcilina; Piperacilina	P. aeruginosa y bacilos gramnegativos

Fuente: J Gómez J, et al. Los betalactámicos en la práctica clínica. Rev Esp Quimioter 2015;28(1): 1-9

Tabla 3. Clasificación carbapenémicos y monobactam

ANTIBIÓTICO	ESPECTRO DE ACCIÓN
Imipenem Meropenem Ertapenem	Grampositivos, gramnegativos, incluyendo P. aeruginosas y anaerobios.
Astreonom	Grampositivos, incluyendo P. aeruginosas; sin cubrir grampositivas y anaerobios.

Fuente: J Gómez J, et al. Los betalactámicos en la práctica clínica. Rev Esp Quimioter 2015;28(1): 1-9

Tabla 4. Clasificación cefalosporinas

ANTIBIÓTICO	ESPECTRO DE ACCIÓN
Cefalexina Cefazolina	Cocos grampositivos y algunos bacilos gramnegativos de la comunidad
Cefuroxima Cefonicid	Más activas contra bacilos gramnegativos. Cefuroxima más activa que cefaclor sobre H. influenzae y S. aureus
Cefoxitina	Similar al de las otras cefalosporinas de segunda generación, pero también activa frente a anaerobios
Cefotaxima Ceftriaxona	Más activa frente bacilos gramnegativos; actividad frente a neumococo, estafilococos.
Ceftazidima	Discreta actividad sobre grampositivo; cubre pseudomonas aeruginosa
Cefepima	Grampositivos y gramnegativos (incluyendo P. aeruginosa). Más activo que otras cefalosporinas frente a Enterobacter.

Fuente: J Gómez J, et al. Los betalactámicos en la práctica clínica. Rev Esp Quimioter 2015;28(1): 1-9