

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Reacciones adversas a betalactámicos: una revisión de tema

Adverse reactions to beta-lactams: a topic review / Reações adversas a beta-lactâmicos: uma revisão de tópico

Paulo Andrés Hincapié Morales<sup>1</sup>, Jesús Leonardo García Bastos<sup>1</sup>, Daniela Gómez Marín<sup>1</sup>, Laura Mejía Londoño<sup>1</sup>, Andrea Holguín Tamayo<sup>1</sup>, Paula Andrea Uribe Cárdenas<sup>1</sup>, Nelcy Lorena Valencia Ortiz<sup>2</sup>, Marie Claire Berrouet Mejía<sup>3,4,5</sup>

Fecha de recibido:  
8 de septiembre de 2020.

Fecha de aprobación:  
1 de diciembre de 2020.

## RESUMEN

Las reacciones adversas a medicamentos son una de las principales causas de muerte en el mundo, producen muchos ingresos hospitalarios y aumentan los costos de atención. Dentro de los medicamentos que más se asocian con estas reacciones están los antibióticos y de estos los más comunes son los betalactámicos, ampliamente utilizados en las instituciones de salud. Las manifestaciones más frecuentes de las reacciones adversas a betalactámicos son alérgicas, dermatológicas, gastrointestinales, renales, hepáticas y neurológicas. Se realiza una revisión general de las reacciones adversas de estos medicamentos, se mencionan los distintos antibióticos betalactámicos con su clasificación y espectro de acción y más precisamente se explican las distintas reacciones adversas por uso de betalactámicos según el sistema comprometido.

**Palabras clave:** antibacterianos; beta-lactámicos; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; toxicidad

## ABSTRACT

Adverse drug reactions are one of the leading causes of death in the world. They are also responsible for an increase in hospital admissions and higher care costs. Among the most associated drugs with these reactions are antibiotics and of these the most common are beta-lactams, which are widely used in health institutions. The most frequent manifestations of adverse reactions to beta-lactams are allergic, dermatological, gastrointestinal, renal, hepatic and neurological reactions. A general review of the adverse reactions to these drugs is carried out. Also, the different beta-lactam antibiotics are described along with their classification and spectrum of action, and an accurate explanation of the different adverse reactions due to the use of beta-lactams according to the compromised system is made.

**Keywords:** anti-bacterial agents; beta-lactams; drug-related side effects and adverse reactions; toxicity

## RESUMO

As reações adversas a medicamentos são uma das principais causas de morte no mundo, resultam em muitas admissões hospitalares e aumentam os custos do atendimento. Entre os medicamentos que mais se associam a essas reações estão os antibióticos e, destes, os mais comuns são os beta-lactâmicos, amplamente utilizados em instituições de saúde. As manifestações mais frequentes de reações adversas aos beta-lactâmicos são alérgicas, dermatológicas, gastrointestinais, renais, hepáticas e neurológicas. Faz-se uma revisão geral das reações adversas desses medicamentos, são mencionados os diferentes antibióticos beta-lactâmicos com sua classificação e espectro de ação, e mais precisamente explicam as diferentes reações adversas devidas ao uso de beta-lactâmicos de acordo com o sistema comprometido.

**Palavras-chave:** antibacterianos; beta-lactamas; efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos; toxicidade

## Forma de citar este

artículo: Hincapié PA, García JL, Gómez D, Mejía L, Holguín A, Uribe PA, et al. Reacciones adversas a betalactámicos: una revisión de tema. Med UPB. 2021;40(1):55-64. DOI:10.18566/medupb.v40n1.a08

- 1 Pregrado de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad CES. Medellín, Colombia.
- 2 División de Investigación e Innovación, Grupo de Investigación Especialidades Médico-quirúrgicas, Facultad de Medicina, Universidad CES. Medellín, Colombia.
- 3 Toxicología, Universidad CES. Medellín, Colombia.
- 4 Toxicóloga Clínica Soma. Medellín, Colombia.
- 5 Hospital General de Medellín, Medellín, Colombia.

## Dirección de

correspondencia: Paulo Andrés Hincapié Morales. Correo electrónico: hincapie.paulo@uces.edu.co

## INTRODUCCIÓN

Los betalactámicos son un grupo de antibióticos con un anillo betalactámico en su estructura. Actúan inhibiendo la síntesis de peptidoglicano en la última etapa de la formación de la pared celular bacteriana. Su espectro incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. Se clasifican en cuatro grupos: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos<sup>1</sup>.

Una reacción adversa es una respuesta nociva, no deseada, que resulta del uso de un medicamento que alerta del peligro de usos futuros, por lo que es importante tanto para el paciente como para el personal médico conocerlas antes del uso de un tratamiento farmacológico<sup>2</sup>. Los betalactámicos están entre los diez fármacos más notificados como causa de reacciones adversas<sup>3</sup>, además de ser la primera causa de alergia medicamentosa en el mundo<sup>4</sup>.

## TEMA CENTRAL

### Reacción adversa

Es cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce en dosis habituales para profilaxis, diagnóstico o tratamiento<sup>5</sup>. Tienen una incidencia del 1-30%, siendo los antibióticos los medicamentos que más las producen<sup>6</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que las reacciones adversas a medicamentos son una de las diez principales causas de muerte<sup>7</sup>. Además, implican ingresos hospitalarios y aumento de los costos<sup>8</sup>.

En Europa se estima que más de 100 000 personas mueren al año como consecuencia de estas reacciones, más de dos millones son graves<sup>9</sup>, y se ha reportado que en América Latina al menos el 10.5% de los pacientes hospitalizados presentan una reacción adversa durante su estancia<sup>10</sup>. En Colombia, un estudio en una UCI pediátrica publicado en 2007 describió que dentro de los betalactámicos la clase más utilizada fueron las penicilinas y a su vez las que más reacciones adversas

presentaban. Entre las más frecuentes están alérgicas, gastrointestinales, renales, hepáticas, dermatológicas, hematológicas y neurológicas<sup>11,12</sup>.

El programa de farmacovigilancia de Antioquia de 2012 mostró que los antibióticos fueron uno de los medicamentos más utilizados en las instituciones de salud, dentro de estos las penicilinas se asociaron a un amplio espectro de reacciones adversas<sup>13</sup>. De igual modo, en el programa de farmacovigilancia del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín durante el periodo 2009-2012 los antibióticos se reportaron como el grupo terapéutico con mayor frecuencia de reacciones adversas, con un 28.7%, y dentro de estos la piperacilina/tazobactam con un 19.1%, seguido de ampicilina/sulbactam en un 9.8% y cefazolina con un 7.9%<sup>14</sup>.

### Antibióticos y betalactámicos

Los antibióticos son antimicrobianos considerados como el segundo grupo de fármacos más utilizados, solo superados por fármacos cardiovasculares<sup>15</sup>. Se clasifican según su mecanismo de acción. Entre ellos se encuentran los betalactámicos, caracterizados por un anillo betalactámico en su estructura que actúa en la pared celular bacteriana inhibiendo la síntesis de peptidoglicano<sup>1</sup>. En la Tabla 1 se encuentran los distintos tipos de betalactámicos, espectro de acción y algunos de sus principales usos, sin embargo, no se incluyen a los betalactámicos con inhibidores de betalactamasa (piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/ácido clavulánico), que igualmente son mencionados más adelante.

### Reacciones adversas a los betalactámicos

#### Alérgicas sistémicas y de anafilaxia

La anafilaxia es un síndrome clínico de potencial riesgo vital, caracterizado por rápida instauración y manifestaciones multisistémicas. Su incidencia es relativamente baja, aproximadamente entre 50 a 2 000 episodios

**Tabla 1.** Clasificación, espectro de acción y usos de los betalactámicos.

Penicilinas		Espectro	Usos
Penicilinas naturales	Penicilina G Penicilina V	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus beta</i> hemolíticos <i>Streptococcus bovis</i> <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Clostridium</i> spp. <i>Treponema pallidum</i> <i>Actinomyces</i>	Infección de piel y tejidos blandos (celulitis, erisipela, impétigo) Artritis estreptocócica Endocarditis bacteriana por <i>S. viridans</i> (adicionar gentamicina) Faringitis estreptocócica Neumonía neumocócica

Aminopenicilinas	Ampicilina Amoxicilina	Igual que el anterior, más: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i> no productor de beta lactamasa <i>Salmonella</i> spp. <i>Escherichia coli</i> no productor de betalactamasas <i>Proteus mirabilis</i>	Infección de piel y tejidos blandos (celulitis, erisipela, impétigo) Endocarditis bacteriana por <i>Enterococcus</i> (adicionar gentamicina) Faringitis estreptocócica Otitis media aguda (OMA); adicionar ácido clavulánico a otros gérmenes diferentes a <i>S. pyogenes</i> y en exacerbación aguda de bronquitis crónica Neumonía neumocócica
Penicilinas antiestafilocócicas	Cloxacilina Oxacilina Dicloxacilina	<i>Staphylococcus</i> spp. meticilino sensible	Osteomielitis estafilocócica (principalmente oxacilina)
Carboxipenicilinas	Ticarcilina	Enterobacterias y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Ureidopenicilinas	Piperacilina	Enterobacterias y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Cefalosporinas			
Primera generación	Cefadroxil Cefazolina Cefalexina Cefradina	<i>Staphylococcus</i> spp. meticilino sensible <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>E. coli</i> . <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella</i> spp.	Artritis estafilocócica Osteomielitis estafilocócica Otras infecciones por <i>S. aureus</i>
Segunda generación	Cefuroxima	Agregan actividad sobre: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	
Tercera generación	Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefoperazona	Enterobacterias <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Agregan actividad sobre: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Artritis gonocócica (principalmente ceftriaxona) Infecciones del tracto urinario (embarazadas o resistencia a otros) Peritonitis (principalmente cefotaxima) Meningitis bacteriana (principalmente ceftriaxona y cefotaxima; en caso de <i>S. pneumoniae</i> resistente adicionar vancomicina)
Cuarta generación	Cefepime Cefpiroma	Estable frente a betalactamasas cromosómicas de clase 1	
Carbapenémicos			
	Imipenem Ertapenem Meropenem	Presentan el mayor espectro de actividad, incluyen: cepas productoras de betalactamasa, enterobacterias, cocos grampositivos y gramnegativos	
Monobactámicos			
	Aztreonam	Gramnegativas aerobias y facultativas	

Adaptado de: Principales grupos de antibióticos, Temas de bacteriología y virología médica. I. Bado, N. Cordeiro, V. García, L. Robino, V. Seija, R. Vignoli<sup>1</sup>.

por cada 100 000 personas al año. En relación con la mortalidad, se estiman entre 0.33 y 3 muertes por cada 1 000 000 de personas al año, sin embargo, puede ser mayor en pacientes asmáticos, adolescentes y ancianos con comorbilidades<sup>16</sup>. La anafilaxia se ha descrito con diferentes fármacos, en especial con antibióticos, donde los betalactámicos son responsables hasta de un 81% de los casos<sup>17</sup>. En un estudio de Kaddy et al., donde se evaluaron 125 pacientes expuestos a antibióticos, se evidenció que los síntomas cutáneos (urticaria, angioedema, eritema o erupción maculopapular) fueron los más comunes en un 76.3%, y se reportó anafilaxia en un 7.7% de los casos. El antibiótico más común fue amoxicilina (49.6%), seguido de penicilina cristalina (13.6%), penicilina benzatínica (12%) y otros betalactámicos (24.8%)<sup>18</sup>.

En registros nacionales de diferentes países se observó mayor porcentaje de incidencia de anafilaxia por betalactámicos para aminopenicilinas en un 60%, seguido de cefalosporinas como la cefazolina implicada en un 56.5% de los casos y ceftriaxona en un 10%<sup>17</sup>. De todas las reacciones adversas a medicamentos la ceftriaxona es responsable del alrededor del 6% de las reacciones adversas, de las cuales el 30% son graves (anafilaxia y paro cardiorrespiratorio)<sup>19</sup>.

La alergia a betalactámicos no se confirma por medio de paraclínicos, sin embargo, con datos de la historia clínica, aumenta la sospecha<sup>20</sup>. La alergia puede ser provocada por la exposición terapéutica o no a antibióticos, incluso por rutas como contacto con drogas derramadas e inhalación de polvo o espuma. La sensibilización cutánea es a menudo más rápida (semanas o meses), pudiendo avanzar a anafilaxia debido a daño de la barrera cutánea que conduce a respuestas inmunes sistémicas<sup>21</sup>.

La clínica de este estado es debida a reacciones mediadas por IgE (hipersensibilidad tipo I) con síntomas como erupción maculopapular, urticaria y angioedema, en menor medida broncoespasmo, laringotraqueítis, conjuntivitis, y por último, síntomas sistémicos propios de la anafilaxia<sup>22</sup>.

Respecto al diagnóstico, mediante la historia clínica se detectan eventos previos, así como la relación temporal entre la administración, el inicio de los síntomas y su evolución tras la suspensión<sup>23</sup>. Existen otros métodos diagnósticos como las pruebas cutáneas con buena sensibilidad si se realizan en los tres meses siguientes del evento, y pruebas de exposición donde se administran dosis progresivas del medicamento para comprobar la tolerancia o reproducción de síntomas; estas se indican cuando la historia y las pruebas cutáneas no hayan sido suficientes para el diagnóstico. Otras pruebas *in vitro*, como la determinación de IgE específica, mediadores y test de activación de basófilos, no son comunes en la práctica<sup>24</sup>.

El tratamiento consiste en evitar la exposición al betalactámico para así prevenir síntomas locales o sis-

témicos. Debe evitarse el uso del antibiótico y conocer que probablemente existan otros del mismo grupo que también puedan generar las reacciones<sup>25</sup>. Después de la suspensión se debe iniciar manejo farmacológico con adrenalina intramuscular y otros medicamentos según la condición del paciente y los sistemas comprometidos<sup>26</sup>.

## Alérgicas dermatológicas

Entre las lesiones dermatológicas se encuentran reacciones mediadas por IgE (hipersensibilidad tipo I) como urticaria, caracterizada por lesiones tipo habón (pruriginosas, circunscritas, elevadas, eritematosas, con centro pálido) y áreas evanescentes de edema que compromete la dermis superficial, y de forma más grave, el angioedema con compromiso de dermis profunda y tejido celular subcutáneo<sup>27,28</sup>. Su diagnóstico es clínico y el uso de paraclínicos no debe retrasar el tratamiento. De igual manera se pueden confirmar mediante serología (IgE), eosinofilia, velocidad de eritrosedimentación y estudios del complemento C1<sup>27</sup>. El tratamiento consiste en la administración de antihistamínicos H1 de primera o segunda generación<sup>28</sup>, que reducen la acumulación de eosinófilos inducida por alérgenos. También se ha demostrado la efectividad de los antihistamínicos H2 en combinación con antihistamínicos H1; en casos más graves se pueden administrar esteroides o ciclosporina<sup>27</sup>.

Entre las reacciones cutáneas menos comunes se encuentra el eritema multiforme consistente en lesiones pruriginosas o dolorosas, principalmente en boca. El diagnóstico es clínico, en algunos casos se emplea histopatología donde se observa edema intra- e intercelular, y queratinocitos necróticos con licuefacción focal en las capas inferiores de la epidermis. La inmunofluorescencia directa e indirecta es negativa y sirve para descartar otros procesos<sup>29</sup>. El tratamiento consiste en esteroides sistémicos y en la suspensión del fármaco<sup>30</sup>.

En un estudio realizado en 2010 se encontró que la penicilina estaba relacionada con la aparición de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en un 25% de estas reacciones y cefalosporinas en un 16%<sup>31</sup>. Estos síndromes son una reacción mucocutánea potencialmente fatal que resulta de hipersensibilidad a diferentes precipitantes como infecciones y a múltiples medicamentos<sup>32</sup>. Se diferencian entre ellos según el porcentaje corporal afectado (SJS <10% y NET >30%). Se explican por una respuesta celular retardada con apoptosis de queratinocitos mediada por linfocitos T citotóxicos (CD8) y células Natural Killer (NK). Su síntoma inicial es una erupción cutánea que comienza con máculas eritematosas, poco definidas, con un centro purpúreo oscuro que tienden a confluir o vesículas, dos a tres semanas luego de iniciado el fármaco, formando posteriormente grandes ampollas.

La mortalidad es del 5-10% en pacientes con el diagnóstico de SJS y mayor en caso de NET<sup>32,33</sup>. El diagnóstico es clínico al evidenciar las lesiones sugestivas y su rápida progresión. Se podrían emplear paraclínicos como hemograma, urea, glicemia e ionograma<sup>34</sup>. En algunos casos se hace confirmación histológica. El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco y manejo sintomático controlando el dolor y la inestabilidad hemodinámica. El fármaco de primera línea es la ciclosporina, sin embargo, los esteroides sistémicos, aunque no han demostrado su eficacia en ensayos clínicos, siguen siendo el único medicamento recomendado para la reepitelización<sup>32</sup>, además se han descrito otras terapias con plasmáferesis e inmunoglobulina intravenosa<sup>35</sup>.

El síndrome de hipersensibilidad farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) es una reacción de hipersensibilidad explicada por defectos en la desintoxicación, donde se generan metabolitos reactivos con la consecuente activación inmunológica y reacción inflamatoria con formación de interleucina-5 (IL-5), que promueve la infiltración del tejido por eosinófilos. El DRESS se ha asociado a reactivación del virus de Epstein-Barr y el virus del herpes humano (HHV) 4, 6 y 7<sup>32,36</sup>. Dentro de los betalactámicos que más se causan están cefadroxilo, ceftriaxona, piperacilina, tazobactam y penicilina V<sup>37</sup>. Se caracteriza por una tríada de erupción, alteraciones hematológicas y compromiso visceral, además de compromiso multisistémico y eosinofilia<sup>31</sup>. Ocurre dos a seis semanas después del contacto con el medicamento<sup>38</sup>. Ante la sospecha, se debe solicitar hemograma para identificar eosinofilia y linfocitosis atípica, enzimas hepáticas y serología de hepatitis viral<sup>39</sup>. El tratamiento es suspender el fármaco y brindar soporte sistémico con oxígeno, líquidos endovenosos y esteroides sistémicos<sup>36</sup>.

## Neurológicas

Se han descrito reacciones adversas en el sistema nervioso con casi todos los betalactámicos, excepto el aztreonam<sup>38</sup>. Existen condiciones que aumentan el riesgo: disfunción renal, edad avanzada, dosis excesiva, alteraciones del SNC previas, uso concomitante de nefrotóxicos y de anticonvulsivantes, infecciones del SNC y administración directa del antibiótico al SNC<sup>40</sup>.

Estas reacciones son explicadas por un efecto inhibitorio de la transmisión GABA, ya que la estructura de anillo betalactámico comparte similitudes con este neurotransmisor<sup>37</sup>. Además, se liberan citoquinas y endotoxinas, hay aumento en la capacidad excitatoria de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y alpha-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol propionato (AMPA), acumulación de metabolitos epileptogénicos y reacciones por edema cerebral alérgico<sup>38</sup>.

Respecto a las manifestaciones descritas se encuentran convulsiones, encefalopatía, mioclonos, temblor, hiperexcitabilidad e hiperactividad<sup>40</sup>, incluso se ha evidenciado cambios de la personalidad, confusión, psicosis, ataques de pánico y parkinsonismo. Se han reportado casos de meningitis aséptica o aracnoiditis medular y reacciones del SNP como pérdida de la audición, neuropatía periférica, radiculalgia por inyección directa sobre nervios y bloqueo neuromuscular<sup>38</sup>.

Los síntomas pueden iniciar en segundos como en el síndrome de Hoigne, reacción pseudoalérgica por administración intramuscular de penicilina G (benzatina o procaína) que involucra síntomas neuropsiquiátricos, como agitación, confusión, convulsiones, despersonalización y alucinaciones<sup>41</sup>, hasta más de 20 días después de la administración del betalactámico<sup>38</sup>.

No todos los betalactámicos son iguales respecto a la neurotoxicidad, algunos pueden exponer al paciente a un mayor riesgo<sup>42</sup>. Se ha reportado con imipenem mayor probabilidad de convulsiones<sup>38</sup>, especialmente en pacientes con lesión cerebral. Más recientemente se ha informado neurotoxicidad con cefepime, donde la insuficiencia renal es un factor de riesgo importante<sup>42</sup>.

La amoxicilina, uno de los antibióticos más comúnmente usados en niños, periodo de importante riesgo de toxicidad por la inmadurez de los sistemas de excreción, genera ansiedad, hiperactividad, confusión, convulsiones y cambios de comportamiento<sup>43</sup>.

Los betalactámicos más asociados con reacciones adversas del SNC principalmente en pacientes con insuficiencia renal avanzada son piperacilina y tazobactam, especialmente en quienes tienen depuración de creatinina menor de 15mL/min favorecido por la edad avanzada, dosis altas, desnutrición, hipoalbuminemia e inflamación. Las manifestaciones son convulsiones, mioclonos, alucinaciones, somnolencia, desorientación, alteraciones en el comportamiento y delirium. Se presentan dentro de los primeros 7 días y el diagnóstico puede confundirse con infección del SNC o enfermedad cerebrovascular, por lo que podría requerir ayuda de imagen diagnóstica u otros procedimientos invasivos. Los síntomas mejoran con su suspensión y con diálisis<sup>40</sup>.

La ampicilina también se ha relacionado con estas reacciones que son raras en pacientes con disfunción renal si se administra en dosis ajustadas y si no hay infección del SNC. Estas se dan principalmente en recién nacidos con bajo peso al nacer, debido a mayor concentración de líquido cefalorraquídeo por la inmadurez renal y por aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica por inmadurez del sistema cerebrovascular o por condiciones asociadas, como inflamación meníngea o enfermedad del SNC. Se manifiestan por episodios maníacos y psicóticos importantes que se presentan desde horas hasta 10 días

después de la exposición con alucinaciones auditivas, visuales y táctiles<sup>40</sup>.

En el grupo de las cefalosporinas también se han reportado reacciones, principalmente con cefepime, ceftazidima, cefuroxima y cefazolina. El riesgo aumenta en pacientes de edad avanzada, con enfermedad neurológica preexistente y disfunción renal, donde este último es un factor importante, ya que las cefalosporinas tienen alta capacidad de penetrar a líquido cefalorraquídeo, lo que, junto con altas concentraciones en sangre, favorecen estas reacciones<sup>40</sup>. Hay que decir que la insuficiencia renal marcada altera la barrera hematoencefálica<sup>44</sup>. Dentro de las manifestaciones está la alteración del estado mental por encefalopatía, mioclonos, coma, convulsiones, delirium y estatus epiléptico.

De este grupo, el cefepime, con eliminación renal, por lo que su vida media se incrementa en pacientes con deterioro de esta función<sup>44,45</sup>, produce alteración del estado de alerta y delirium<sup>40</sup>, temblor, ataxia, agitación y coma<sup>44</sup>, además estado epiléptico no convulsivo (NSCE, por sus siglas en inglés)<sup>40,46</sup> en pacientes con insuficiencia renal en los que no se hace ajuste de dosis hasta en un 98% de estos pacientes<sup>40</sup> o en pacientes con alteraciones cerebrales previas en el 22.2%<sup>47</sup>.

El uso de ceftazidima se ha relacionado con NSCE, en pacientes con creatinina sérica basal mayor de 6.5mg/dL, hasta 6 días después de iniciarlo y manifestado en confusión hasta en un 91% y mioclonos en un 50% de los casos<sup>40</sup>. El NSCE es una encefalopatía metabólico-tóxica que genera cambios en el electroencefalograma (desaceleración difusa o generalizada y en algunas ocasiones ondas trifásicas)<sup>48</sup>.

El potencial neurotóxico de los carbapenémicos es mayor que el de penicilinas y cefalosporinas<sup>49</sup>. El riesgo de esta toxicidad aumenta en pacientes con insuficiencia renal. Es de resaltar la capacidad de estos medicamentos de atravesar la barrera hematoencefálica<sup>40</sup>. De este grupo, el imipenem es el que más causa convulsiones<sup>50</sup>, con una frecuencia >33%<sup>49</sup>. El ertapenem está más asociado con psicosis, y junto con el meropenem, con delirium. Otros factores relacionados con las convulsiones, además de la disfunción renal, son edad avanzada, historia previa de convulsiones, enfermedad cerebrovascular e infección o enfermedad del SNC<sup>40</sup>. Si se la dosis es correcta, el riesgo de convulsiones es mínimo, además el meropenem es más seguro que el imipenem<sup>51</sup>. Los carbapenémicos causan psicosis con alucinaciones visuales y auditivas, asterixis, mioclonos y deterioro cognitivo, sobre todo el ertapenem. Este y el meropenem producen delirium. Las manifestaciones comienzan días después de su administración y persisten hasta dos semanas, aunque el delirium se resuelve al quitar el fármaco<sup>40</sup>.

## Gastrointestinales

Las reacciones gastrointestinales son mediadas por IgE (hipersensibilidad tipo I)<sup>52</sup>. Son las más comunes con el uso de betalactámicos por vía oral, especialmente con amoxicilina y ampicilina, hasta en un 11%<sup>53</sup>. Son leves y los síntomas más comunes son diarrea, náuseas, vómito, pérdida de apetito, boca seca y dolor abdominal<sup>52</sup>. Se ha observado hasta en un 7.9%<sup>54</sup>. Una complicación común es la enterocolitis por *Clostridioides difficile* por ampicilina<sup>55</sup>, aunque puede resultar del uso de cualquier otro betalactámico<sup>56</sup>.

La diarrea tras administrar antibióticos no es explicada por otro proceso, es denominada diarrea asociada a antibióticos (DAA). Es causada por alteración en la microbiota intestinal y un sobrecrecimiento microbiano. Puede desencadenarse por alergias, toxinas y efectos sobre la motilidad intestinal de algunos betalactámicos. Dentro de los factores de riesgo se encuentra el antecedente de hospitalización en los últimos 90 días, cáncer activo, tratamiento inmunosupresor, como quimioterapéuticos y esteroides y estancia previa en UCI. La incidencia depende del tipo de antibiótico, pero se ha reportado en hasta un 30% en pacientes que han recibido tratamiento. El diagnóstico es clínico por síntomas como dolor, distensión abdominal, fiebre, hipotensión y taquicardia. Se apoya con paraclínicos como hemograma, análisis coproscópico, creatinina y albumina. La diarrea se resuelve con la suspensión del antibiótico y suele durar cuatro días, por lo cual se recomienda como soporte administrar líquidos para reponer fluidos y electrolitos<sup>57</sup>.

La infección por *C. difficile* representa un 20% de las DAA, es más común en pacientes con los factores de riesgo ya mencionados. La clínica es variable, desde ausencia de síntomas o diarrea leve, hasta colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico. El diagnóstico es epidemiológico y clínico, apoyado por la presencia de *C. difficile* en heces en un paciente hospitalizado con tratamiento antibiótico. Los paraclínicos como PCR para *C. difficile* o los coprocultivos no tienen mucha utilidad al no diferenciar entre infección activa y portadores asintomáticos. El manejo para las presentaciones leves es la suspensión del antibiótico y soporte con reposición de líquidos, además de seguimiento por al menos 48 horas para evaluar la respuesta clínica<sup>57,58</sup>.

La colitis asociada a antibióticos (CAA) se caracteriza por diarrea, dolor abdominal tipo cólico, fiebre, leucocitosis, leucocitos en heces e hipoalbuminemia. Hasta el 75% de las CAA son por *C. difficile*, *Clostridioides difficile colitis* (CDC) confirmables por la evidencia microbiológica de toxina libre y *C. difficile* en heces. El tratamiento consiste en reposición de líquidos y debe evitarse el uso de agentes antiperistálticos por el riesgo de megacolon.

Algunos casos requieren metronidazol o vancomicina e incluso, si se llega a presentar colitis grave o complicada con estado de *shock*, el manejo será en UCI o mediante colectomía<sup>59</sup>.

## Hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas ocurren por interacción entre el fármaco y las células hematopoyéticas que comparten con otras células los receptores que son responsables del efecto del fármaco. Se han reportado discrasias sanguíneas, como la agranulocitosis y la anemia aplásica. Se deben identificar estas alteraciones para definir su gravedad y suspender el medicamento para revertir el trastorno hematológico<sup>60</sup>.

Se han reportado con diversos betalactámicos, sin embargo, raras (0.88%)<sup>54</sup>. Con la administración de penicilinas, se ha observado leucopenia (neutropenia) hasta en un 0.2%<sup>53</sup>, generalmente en dosis altas y más de 10 días de tratamiento<sup>61</sup>. Otras reacciones son alteración en la agregación plaquetaria debido a la unión a su receptor de adenosina difosfato y prolongación del tiempo de sangrado sin hemorragias significativas, rara vez se produce anemia hemolítica<sup>53</sup>. Estos efectos son por inhibición dependiente de la dosis de la formación de colonias mieloides y aparición de anticuerpos contra la penicilina que reaccionan con granulocitos y plaquetas<sup>62</sup>.

Además de la penicilina, la amoxicilina, la ampicilina, la cloxacilina y las cefalosporinas causan agranulocitosis. Dentro de las cefalosporinas, la ceftriaxona tiene un anillo N-metiltiotriazinico relacionado con trastornos de tipo trombocitopénico. Casos de anemia megaloblástica, granulocitopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica se reportan con betalactámicos en personas con un déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD)<sup>60</sup>.

## Hepáticas

El hígado como principal metabolizador de nutrientes, fármacos y otros xenobióticos potencialmente tóxicos es susceptible a lesiones según el agente farmacológico y la dosis. Las reacciones se caracterizan por 1) aumento de alanina aminotransferasa (ALT) superior a dos veces el límite alto de la normalidad, 2) aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica más de dos veces el límite alto de la normalidad y 3) aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el límite alto de la normalidad<sup>63</sup>.

Entre las reacciones adversas no inmediatas, específicas de un órgano, el hígado es el más afectado. Pueden presentarse manifestaciones como fiebre e ictericia. Pueden darse colestasis, hepatitis granulomatosa, daño hepatoce-

lular o insuficiencia hepática aguda. Los betalactámicos causan lesión con patrón hepatocelular, patrón colestásico y falla hepática<sup>64</sup>. En el patrón hepatocelular predomina la elevación de las transaminasas (ALT y AST), en el colestásico, la elevación de fosfatasa alcalina, generalmente acompañada de aumento de la gamma-glutamil transferasa (GGT) con elevación de la bilirrubina o sin ella<sup>65</sup>.

Se han reportado reacciones hepatobiliares como hepatitis por amoxicilina e ictericia por ceftriaxona. Las cefalosporinas han sido implicadas en eventos adversos hepáticos con patrón colestásico<sup>64</sup>. El desarrollo de hepatitis se da por formación de aducto de proteínas hepáticas modificadas por el fármaco<sup>66,67</sup>. La hepatitis es asintomática de predominio colestásico en su mayoría y con menos frecuencia con patrón hepatocelular<sup>64</sup>.

Se ha referido que el consumo de amoxicilina-ácido clavulánico es la causa más frecuente de hepatotoxicidad en pacientes con lesión hepática tóxica (12.8-14% de los casos) y la causa más frecuente de hospitalización por reacción adversa hepática<sup>64</sup>. La incidencia es de 9.91 casos por cada 100 000 prescripciones, en un análisis de Hussaini SH et al<sup>68</sup>, se reportó que cursa con náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, prurito e ictericia. Esta última es el signo más característico del cuadro. Los síntomas comienzan después de un periodo de latencia de 14 a 18 días después del cese del fármaco, o con menos frecuencia durante el tratamiento, y generalmente son de resolución espontánea, aunque existe un 7% de probabilidad de requerir trasplante o de persistencia del daño hepático o muerte<sup>64</sup>.

## Renales

Entre las manifestaciones renales, la nefrotoxicidad por fármacos es la más común, en adultos explica aproximadamente el 14-26% de los casos de insuficiencia renal aguda (IRA)<sup>69</sup>. Representa hasta el 27% de los casos de IRA en hospitales de Estados Unidos, con los pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardiaca, sepsis y agotamiento intravascular, más vulnerables a la nefrotoxicidad. El mecanismo implica alteración hemodinámica intraglomerular y de la secreción tubular, inflamación, depósito de ácido úrico, rabdomiolisis y microangiopatía trombótica<sup>70</sup>.

Los betalactámicos son seguros desde el punto de vista renal, sin embargo, se han relacionado con el 55% de los casos de nefritis intersticial inducida por antibióticos, más en hombres y tras administración intravenosa<sup>38</sup>.

Las concentraciones de betalactámico en la célula tubular, por efectos del transporte secretor contraluminal y el movimiento a través de la membrana luminal, hacen que el túbulo proximal sea el único blanco de la lesión<sup>71</sup>. Las altas dosis o el uso por tiempo prolongado

de betalactámicos causa nefritis intersticial aguda, con clínica variable, ya que en menos del 50% hay eosinófilos en orina<sup>72</sup>. Otras reacciones son el aumento de creatinina sérica o de nitrógeno ureico hasta en un 38.1% de los casos<sup>11</sup>, glomerulonefritis, más con penicilinas, y nefritis intersticial aguda como consecuencia de una reacción alérgica o idiosincrática<sup>73</sup>.

Dentro de las cefalosporinas, la cefazolina y la ceftriaxona son las que más se han implicado en la IRA, más en caso de haber comorbilidades como la diabetes (26.3%) o la hipertensión arterial (5.5%). Otras que ya no se usan, la cefaloridina y la cefaloglicina, con alto potencial nefrotóxico, causan necrosis tubular aguda<sup>74</sup>. La combinación de piperacilina/tazobactam y vancomicina se ha asociado con nefrotoxicidad. Los carbapenémicos son antibióticos con baja incidencia de complicaciones renales<sup>75,76</sup>.

Otras reacciones adversas como los síntomas urinarios son menos comunes, solo el 1.77% de los pacientes con alteraciones renales presenta polaquiuria, urgencia urinaria, hematuria o proteinuria<sup>54</sup>.

## CONCLUSIONES

El uso de antibióticos es frecuente ya que algunas enfermedades requieren su utilización como profiláctico o tratamiento, a pesar de las reacciones adversas que puedan ocasionar.

Conocer las reacciones adversas de los betalactámicos permite hacer un uso más seguro, una vigilancia más estrecha, un reconocimiento más rápido del inicio de una reacción adversa y un manejo pertinente. El manejo adecuado de las reacciones reduce la morbilidad, los costos y los tiempos de estancia hospitalaria.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Bado I, Cordeiro N, García V, Robino L, Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. *Bacteriología y Virología Médica* 2006;34:631-6.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
3. Santos Muñoz L, García Millian A, Álvarez Martínez A. Reacciones adversas de los diez fármacos más notificados. Matanzas 2014 al 2017. *Rev Med Electrón* 2019;41:641-54.
4. Guzmán MM, Salinas LJ, Toche PP, Afani S A. Alergia a beta-lactámicos. *Rev Chil Infectol* 2004;21:285-98.
5. World Health Organization. WHO Adverse Reaction Terminology [Internet]. [citado 2020 agosto 16]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/services/>.
6. Secretaría Distrital de Salud, Bogotá. Reacciones adversas a medicamentos. Protocolo de vigilancia en salud pública [Internet]. [citado 2020 agosto 16]. Disponible en: [saludcapital.gov.co](http://saludcapital.gov.co).
7. Esteban Jiménez Ó, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez F, Montesa Lou C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Rev Esp Salud Pública* 2017;91:e201712050.
8. Alfonso Orta I, Jiménez López G, Broche Villarreal L, Lara Bastanzuri C, García Fariñas A. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. *Sistema Cubano de Farmacovigilancia*, 2003-2012. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2013;29:312-27.
9. Tarragó-Portelles S, Gravier-Hernández R, Gil-del-Valle L. La farmacovigilancia en Cuba y las infranotificaciones de reacciones adversas a los medicamentos. *Horizonte Sanitario* 2018;18:7-15.
10. Aranaz-Andres J, Aibar-Remon C, Limon-Ramirez R, Amarilla A, Restrepo F, Urroz O, et al. Prevalence of adverse events in the hospitals of five Latin American countries: results of the 'Iberoamerican Study of Adverse Events' (IBEAS). *BMJ Qual Saf* 2011;20:1043-51.
11. Vallejos A. Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá. *Biomédica* 2007;27:66.
12. Giner S, Canós M, Rodilla F, Ferrer C. Valoración de los inhibidores de las betalactamasas. *Farm Hosp* 1996;20:225-35.
13. Rojo Ospina R, Rendón Noreña S, Aristizábal Solís A. Resultados programa de farmacovigilancia Antioquia 2012 [internet]. Medellín: Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia; 2012 [citado 2020 agosto 16]. Disponible en: <https://www.dssa.gov.co/index.php/descargas/1041-informeresultadosfarmacovigilancia/file>.
14. Botero Aguirre J, Restrepo Hamid AM. Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos reportadas al programa de farmacovigilancia de un hospital de alta complejidad y factores asociados con su evitabilidad. *Med UPB* 2013;32:129-37.
15. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2017;177:1308-15.

16. Londoño J, Raigosa M, Vásquez M, Sánchez J. Anafilaxia: estado del arte. *Iatreia* 2018;31:166-79.
17. Gaspa A, Santos N, Faria E, Camara R, Rodrigues-Alves R, Carrapatoso I, et al. Anaphylaxis in Portugal: 10-year Spaic National Survey 2007-2017. *Rev Port de Imunoalergologia* 2019;27:289-307.
18. Beltrán-Sierra KJ, Sánchez J, Cardona R. Evaluación y caracterización de 125 pacientes con antecedentes de reacción a betalactámicos. *Rev Alerg Mex* 2016;63:227-36.
19. Mohsen S, Dickinson JA, Somayaji R. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice. *Can Fam Physician* 2020;66:651-9.
20. Moral L, Roig M, Toral T, Fuentes M, Martos M, Garde J. Alergia a antibióticos betalactámicos en población pediátrica: descripción de una serie amplia. *Allergol Immunopathol* 2008;36:62-73.
21. Gaspar-Marques J, Finelli E, Martins PC, Prates S, Leiria-Pinto P. Piperacillin-tazobactam anaphylaxis: a rare cause of occupational disease. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50:89-91.
22. Comité Nacional de Alergia. Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2019;117:S24-S36.
23. Azevedo J, Gaspar A, Mota I, Benito-García F, Alves-Correia M, Chambel M, et al. Anaphylaxis to beta-lactam antibiotics at pediatric age: six-year survey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019;47:128-32.
24. Cueva Oliver B, Carretero Ares J, González Delgado P, Fernández Sánchez J. Reacciones alérgicas a fármacos: abordaje en atención primaria y en el hospital. *FMC* 2017;24:303-11.
25. Sánchez J, Cardona R, Sánchez A. Preguntas comunes en alergias: enfoque práctico para el diagnóstico y manejo en atención primaria. *Revista Alergia México* 2018;65:197-207.
26. Sierna-Monge JLL, Navarrete Rodríguez E, Chavez U, Lezana M, Baeza R, Baeza M, et al. Anafilaxia en niños y adultos: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista Conamed* 2019;24:107-64.
27. Amagai M, Kang S, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, et al. *Fitzpatrick's dermatology*, 9.<sup>a</sup> ed. United States of America: McGraw-Hill; 2019.
28. Tincopa-Wong OW. Urticaria y angioedema: una visión general. *Acta Med Per* 2014;31:111-24.
29. Gavalda-Esteve C, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R. Eritema multiforme: revisión y puesta al día. *RCOE* 2004;9:415-23.
30. Usatine RP, Sandy N. Dermatologic emergencies. *Am Fam Physician*. 2010 Oct 1;82(7):773-80.
31. Pineda L, Pérez A, Mendieta G. Frecuencia y morbimortalidad del síndrome de Stevens-Johnson en el Hospital para el Niño. *Investigación Materno Infantil* 2010;3:123-7.
32. Hsieh S. Síndrome de Dress y síndrome de Steven Johnson. *Medicina Legal de Costa Rica* 2011;28:65-9.
33. Casagrande A, Suppa M, Dehavay F, Del Marmol V. Overlapping DRESS and Stevens-Johnson syndrome: case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol* 2017;9:1-7.
34. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. *Dermatología*. 4.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
35. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:941-7.
36. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update and review of recent literature. *Indian J Dermatol* 2018;63:30-40.
37. Aouam K, Chaabane A, Toumi A, Ben Fredj N, Ben Romdhane F, Boughattas NA, Chakroun M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) probably induced by cefotaxime: a report of two cases. *Clin Med Res* 2012;10:32-5.
38. Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to beta-lactam antibiotics. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:499-508.
39. Marzano AV, Genovese G. Eosinophilic dermatoses: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2020 aug;21(4):525-539.
40. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther* 2014;36:1489-511.
41. Gaig P, Paniagua MJ. Síndrome de Hoigne. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:57-8.
42. Chaïbi K, Chaussard M, Soussi S, Lafaurie M, Legrand M. Not all beta-lactams are equal regarding neurotoxicity. *Critical Care* 2016;20:350.
43. Atli O, Demir-Ozkay U, Ilgin S, Aydin TH, Akbulut EN, Sener E. Evidence for neurotoxicity associated with amoxicillin in juvenile rats. *Hum Exp Toxicol* 2016;35:866-76.
44. Abanades S, Nolla J, Rodríguez-Campello A, Pedro C, Valls A, Farré M. Reversible coma secondary to cefepime neurotoxicity. *Annals of Pharmacotherapy* 2004;38:606-8.
45. Aristizabal A, Nieto J, Serna L, Ocampo C, Sánchez H, Zuluaga G. Neurotoxicidad grave por cefepime en una paciente trasplantada renal: informe de caso. *Iatreia* 2004;27:460-4.
46. Mesraoua B, Deleu D, Al Hail H, Ibrahim F, Melikyan G, Al Hussein H, et al. Clinical presentation, epidemiology, neurophysiological findings, treatment and outcome of nonconvulsive status epilepticus: a 3-year prospective, hospital-based study. *J Drug Assess* 2017;6:18-32.
47. Lee S. Cefepime-induced neurotoxicity. *Journal of Neurocritical Care* 2019;12:74-84.
48. Triplett JD, Lawn ND, Chan J, Dunne JW. Cephalosporin-related neurotoxicity: metabolic encephalopathy or non-convulsive status epilepticus? *J Clin Neurosci* 2019;67:163-6.
49. Rivero E, Herrera ML, Larrondo H, Lozano D, León D. Carbapenémicos y monobactámicos. *Acta Médica* 1998;8(1):66-70.

50. Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. *Drug Saf* 1996;15:87-90.
51. Bragatti J. Cefepime-induced neurotoxicity. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry* 2008;8:229-33.
52. Lutfeali S, Khan DA. Pediatric Drug Allergies: Updates on Beta-Lactam, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, and Chemotherapeutic Reactions. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Oct;66(5):1035-1051.
53. Doy Y, Chambers HF. Penicilinas e inhibidores de beta-lactamasas. Principios y práctica [Internet]. [citado 2020 agosto 7]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.ces.idm.oclc.org/#!/content/book/3-s2.0-B9788490229170000202?scrollTo=%23h0001744>.
54. Lu J, Cai C, Gu Y, Tang Y, Xue J, Huang K. Analysis on 113 cases of adverse reactions caused by beta-lactam antibiotics. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2013;10:83-7.
55. Campos J, Gudiol F. Resumen general y conclusiones. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(Supl 4):55-6.
56. Sandhu BK, Edwards AN, Anderson SE, Woods EC, McBride SM. Characterization of a beta-lactamase that contributes to intrinsic beta-lactam resistance in *Clostridioides difficile*. *Biorxiv* 2019. DOI:10.1101/630020.
57. Rodríguez Varón A, Muñoz OM, Pulido Arenas J, Amado SB, Tobón Trujillo M. Diarrea asociada a antibióticos: características clínicas y presencia de *Clostridium difficile*. *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82:129-33.
58. Lital Meyer S, Ricardo Espinoza A, Rodrigo Quera P. Infección por *Clostridium difficile*: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. *Rev Med Clin Condes* 2014;25:473-84.
59. Carmona-Torre F, Yuste Ara JR, del Pozo JL. Protocolo de tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos. *Medicine* 2018;12:3031-5.
60. Valles Callol JS. Trastornos hematológicos inducidos por fármacos. *FMC* 2018;5:363-78.
61. Peralta G, Sánchez-Santiago M. Neutropenia secundaria a betalactámicos: una vieja compañera olvidada. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:485-91.
62. Hernández R, Delpiano L, Amador J, Arias M, Carrasco Delgado J, Hernández R, et al. Neutropenia asociada al uso de cefepime en pacientes pediátricos con fibrosis quística. *Rev Chil Infect* 2019;36:112-4.
63. Tejada Cifuentes F. Hepatotoxicidad por fármacos. *Rev Clin Med Fam* 2010; 3:177-191.
64. Bellido RJA, Robles M. Hepatotoxicidad por antibióticos: actualización en 2008. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:224-33.
65. Moreno Borque A, González Moreno L, Mendoza-Jiménez J, García-Buey L, Moreno Otero R. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. *An Med Interna (Madrid)* 2007;24:38-46.
66. Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am* 2010;94:805-20.
67. Montané E, Javier S. Reacciones adversas a medicamentos. *Medicina Clínica* 2020;154:178-84.
68. Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton HR. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:15-20.
69. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1897-908.
70. Marcelar P. Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: prevención y manejo. *RM CLC* 2014;25:445-56.
71. Ghane ShahrbaF, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev* 2015;4:57-60.
72. Tune BM. Renal tubular transport and nephrotoxicity of beta lactam antibiotics: structure-activity relationships. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:221-31.
73. Jiménez C, Lorente I, Peñalver M, Sánchez B. Boletín farmacovigilancia región de Murcia. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Región de Murcia 2010;17:1-4.
74. Khalili H, Bairami S, Kargar M. Antibiotics induced acute kidney injury: incidence, risk factors, onset time and outcome. *Acta Med Iran* 2013;51:871-8.
75. Barreto EF, Mueller BA, Kane-Gill SL, Rule AD, Steckelberg JM. Beta-lactams: the competing priorities of nephrotoxicity, neurotoxicity, and stewardship. *Ann Pharmacother* 2018;52:1167-8.
76. Joyce EL, Kane-Gill SL, Priyanka P, Fuhrman DY, Kellum JA. Piperacillin/tazobactam and antibiotic-associated acute kidney injury in critically ill children. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:2243-51.