

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 15, n.º 5 • octubre - diciembre 2017



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Trastornos del movimiento inducidos por antibióticos
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

## Trastornos del movimiento inducidos por antibióticos ■

Los trastornos del movimiento se pueden clasificar según su forma de presentación, pueden cursar con ataxia, parkinsonismo, temblor, mioclonía o distonía, entre otros, y existen numerosos fármacos que pueden estar implicados.<sup>1</sup> En este número revisamos los principales trastornos del movimiento causados por el uso de antibióticos.

### ■ Ataxia

La **ataxia** es la pérdida de la coordinación motora durante el desarrollo de movimientos complejos. La ataxia se clasifica en cerebelosa, sensitiva, espinal, vestibular y óptica. Según su causa puede ser hereditaria o adquirida. Varios antibióticos pueden producir ataxia, y algunos pueden inducir más de un tipo a través de diferentes mecanismos de acción.<sup>2</sup>

- La **ataxia cerebelosa** se caracteriza por una inestabilidad en la marcha y en la bipedestación, la cual conduce a un aumento compensatorio de la base de sustentación. Los fármacos implicados tienden a actuar y modular los receptores del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), neurotransmisor utilizado por las neuronas inhibitorias cerebelosas (neuronas de Purkinje).

El **metronidazole**, un 5-nitroimidazol, puede producir toxicidad neurológica que puede cursar con ataxia, encefalopatía y neuropatía periférica, aunque no es frecuente. Se han descrito casos de ataxia en pacientes tratados con metronidazol, la mayoría de los cuales

mejoraron o quedaron asintomáticos después de retirar el fármaco. En una revisión sistemática sobre la neurotoxicidad por metronidazol se observó que, de los 64 pacientes afectados, un 77% presentaban un cuadro cerebeloso, un 26% de los pacientes habían iniciado el tratamiento hacía menos de una semana y un 11% menos de 72 horas, y ponía en duda que la toxicidad dependiera de la dosis.<sup>3</sup> En la resonancia magnética se observaban lesiones simétricas en ambos hemisferios cerebelosos, con o sin captación de gadolinio. Se ha indicado que estas alteraciones podrían deberse a una disfunción mitocondrial, que produciría edema vasogénico. Asimismo, se ha relacionado con una alteración de la modulación de GABA, aunque no se sabe por qué afectaría selectivamente al cerebelo. En un 83% de los pacientes se observó una resolución completa de las imágenes.

La **isoniacida**, utilizada para la profilaxis y el tratamiento de la tuberculosis, puede producir neurotoxicidad central atribuida a una alteración en la síntesis de GABA, para la que se requiere la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y requiere la forma activa de la piridoxina como coenzima. La isoniacida aumenta la excreción urinaria de piridoxina y reduce, por lo tanto, la actividad del GAD y la síntesis de GABA. Por ello, en pacientes más propensos a presentar carencia de piridoxina se recomiendan suplementos. No obstante, un 5% de los pacientes tratados con suplementos de piridoxina (dosis de 15-50 mg) pueden presentar efectos adversos (centrales o periféricos), y cuando las dosis no son suficientes este porcentaje puede ser de un 20%. Se han notificado casos de ataxia cerebelosa en niños y adultos tratados con isoniacida.<sup>4</sup> Como sucede con el metronidazol, las lesiones observadas en la resonancia magnética suelen ser simétricas y se resuelven con la retirada del fármaco.

Por otra parte, la isoniácida puede causar neuropatía periférica también debida a la carencia de piridoxina, esencial para la función del nervio periférico. Su incidencia es del 0,2 al 2% en la población general y aumenta si el paciente presenta diabetes *mellitus*, insuficiencia renal, carencia nutritiva, alcoholismo, gestación o infección por el VIH. Se presenta con parestesia o dolor neuropático, pero puede progresar y afectar no solo la fibra fina, sino también llegar a producir déficits sensitivos como propiocepción, ataxia sensitiva y debilidad.

Las **polimixinas** (polimixina B, colistina) pueden producir neurotoxicidad, que depende de la dosis, de modo que los efectos pueden mejorar al reducir la dosis, y no es necesario retirar el fármaco de manera sistemática. Cursa a menudo con parestesia, y en algunos pacientes con fibrosis quística tratados con colistina por vía intravenosa se ha descrito ataxia.<sup>5</sup> Otros estudios en pacientes sin fibrosis quística han descrito una menor neurotoxicidad.<sup>2</sup> No se conoce el mecanismo por el que podrían producir una ataxia.

Los  **$\beta$ -lactámicos**, como las cefalosporinas, pueden causar neurotoxicidad. Una paciente en hemodiálisis presentó un cuadro de ataxia y disartria a los dos días de iniciar tratamiento con **cefepima**, que se resolvió al retirarla, pero después de iniciar tratamiento con **piperaclina-tazobactam** volvió a presentar síntomas neurológicos.<sup>6</sup> También se han descrito algunos casos de ataxia en pacientes tratados con **ertapenem** atribuida a una inhibición del receptor de GABA.<sup>2</sup>

La **cloroquina** se ha relacionado con algún caso de ataxia cerebelosa.<sup>7</sup> Las **fluoroquinolonas** pueden causar ataxias, aunque la mayoría son debidas a su efecto sobre el sistema extrapiramidal (véase más adelante). Se ha publicado un caso de ataxia en un paciente tratado con gatifloxacino (no comercializado en España).<sup>8</sup>

- Algunos antibióticos pueden **alterar la marcha a causa de su efecto sobre el sistema extrapiramidal**. Son fármacos que, como pueden producir movimientos distónicos o coreicos, darían lugar a una ataxia.

Las **fluoroquinolonas** pueden causar efectos adversos neurológicos, como crisis, psicosis, temblor o confusión, atribuidos a su efecto inhibitorio de GABA. Por otra parte, se han descrito casos de corea, distonía del pie, coreoatetosis, discinesias bucofaciales, temblor palatino y síntomas similares al síndrome de Gilles de la Tourette inducidos por **ciprofloxacina**. Se ha indicado que las fluoroquinolonas bloquearían el receptor GABA en los ganglios basales y se producirían estos movimientos anormales. Por lo tanto, las fluoroquinolonas, en caso de producir un trastorno extrapiramidal (sobre todo la corea y las posturas distónicas del pie), podrían causar también una ataxia asociada.

De los macrólidos, la **azitromicina** puede causar alteraciones de la marcha a causa de trastornos del movimiento. Se ha descrito un caso de una acatisia<sup>9</sup> y otro de agitación y movimientos coreoatetósicos de extremidades superiores asociado al uso de azitromicina.<sup>10</sup>

- Algunos antibióticos pueden ser ototóxicos o vestibulotóxicos, y provocar una **ataxia vestibular**, que se caracteriza por una marcha atáxica con inestabilidad y lateralización marcadas, asociada generalmente a síntomas vertiginosos del sistema vestibular o lesión del sistema auditivo.

Los aminoglucósidos pueden causar toxicidad coclear y vestibular, que se puede manifestar en forma de inestabilidad de la marcha y marcha atáctica en caso de afectación bilateral. La **estreptomina** y la **gentamicina** afectan sobre todo al aparato vestibular, mientras que la amikacina, la neomicina y la dihidroestreptomina afectan sobre todo a la cóclea. No se ha observado correlación entre la dosis y la aparición de ototoxicidad.

El uso de **macrólidos** se ha relacionado con ototoxicidad. Aunque no suelen afectar al sistema vestibular, se ha descrito un caso de inestabilidad de la marcha secundaria al tratamiento con azitromicina.<sup>11</sup>

Las **tetraciclinas** pueden causar toxicidad vestibular, con alteración del equilibrio, ataxia, vértigo y acúfenos. Se han descrito algunos casos de toxicidad vestibular en pacientes tratados con minociclina, que se produjeron durante las primeras 72 horas de iniciar el tratamiento y que se resolvieron 48 horas tras de la retirada.<sup>12</sup>

- Algunos antibióticos pueden causar **ataxia sensitiva por una polineuropatía**. Aunque no es frecuente la ataxia, al afectar a las fibras encargadas de la propiocepción pueden causar una ataxia sensitiva. Se caracteriza por una marcha en talón, con un leve aumento de la base de sustentación, la mirada del paciente suele ir dirigida al suelo y empeora con la oscuridad.

El cloranfenicol puede producir una polineuropatía sensitiva pura. La **isoniácida**, el **etambutol**, la **estreptomina**, el **metronidazol**, la **cloroquina** y la **nitrofurantoína** pueden causar una polineuropatía sensitivomotora. Se han descrito otros casos con **dapsona**, **linezolid** y **voriconazol**.<sup>2</sup> Las **tetraciclinas** también se han relacionado con algunos casos de neuropatía sensitiva.<sup>13</sup> Los **antirretrovirales** inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (zalcitabina, didanosina, lamivudina) pueden producir neuropatía periférica,<sup>14</sup> y también se han descrito casos de ataxia en pacientes tratados con **efavirenz** (un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido),<sup>15</sup> incluso años después de iniciar el tratamiento y que se resolvió al retirarlo.<sup>16</sup>

## ■ Temblor y parkinsonismo

Los temblores son movimientos involuntarios, rítmicos y oscilatorios, que pueden ser consecuencia de una respuesta fisiológica o de un síntoma de patología neurológica. El temblor puede ser de reposo (al estar relajados los músculos) o de acción (durante una contracción muscular), y algunos fármacos pueden causar diferentes tipos de temblor. El temblor de origen farmacológico suele ser reversible al retirar el fármaco o disminuir la dosis. Con algunos fármacos, como la levotiroxina, la aparición de temblor puede ser un signo de sobredosis. Con otros, el temblor aparece al retirar

el fármaco de manera repentina. Algunos factores pueden aumentar el riesgo, como la edad del paciente, el consumo crónico de alcohol o la presencia de un trastorno neurológico que causa temblor, así como la dosis administrada del fármaco. Existen numerosos medicamentos que pueden causar o agravar un parkinsonismo, del cual el temblor de reposo es uno de los signos clínicos, atribuido a un desequilibrio entre los sistemas dopaminérgico y colinérgico en el cerebro y la actividad colinérgica se vuelve predominante.<sup>17</sup>

Los principales fármacos causantes de parkinsonismo y temblor son los **neurolépticos** utilizados como anti-psicóticos, como antieméticos o como antihistamínicos H<sub>1</sub>. Los **antidepresivos**, el **litio**, el **ácido valproico** y los anticolinesterásicos pueden causar temblores. Los **simpaticomiméticos**, como los broncodilatadores β<sub>2</sub> estimulantes, exacerbaban los temblores fisiológicos al interferir con varias sustancias que alteran la actividad del sistema simpático. Otros fármacos, como los **inmunosupresores**, pueden producir temblor a causa de su neurotoxicidad.<sup>17</sup>

Algunos antibióticos se han implicado en cuadros de temblor. De los **antituberculosos**, la **cicloserina** (no autorizada en España) y el **delamanid** (autorizado pero no comercializado) pueden producir temblor. También se ha descrito temblor con **aciclovir**, **ertapenem**, **fluoroquinolonas**, **mefloquina**, **foscarnet**, **voriconazol**, **trimetoprima-sulfametoxazol** y **anfotericina B**.<sup>17</sup>

## ■ Otros trastornos del movimiento

Las **mioclonías** son contracciones musculares clónicas y asincrónicas, que se repiten a intervalos variables, causadas por un aumento de la excitabilidad de las motoneuronas. Varios antibióticos pueden producir o exacerbar **mioclonías**, como las **cefalosporinas**, las **penicilinas**, las **fluoroquinolonas**, el **imipenem** y la **mefloquina**.<sup>18</sup> La **cefepima** se ha relacionado con un caso de **miocimia** o **mioclonía fibrilar**, un síndrome consistente en contracciones musculares parecidas a la mioquímia pero que difieren por su carácter ondulante y porque van acompañadas de trastornos sensitivos.<sup>19</sup> Se trataba de una paciente con estado mental alterado y mioquímia bucofacial en el contexto de un estado epiléptico que mejoró a las 24 horas de retirar el fármaco.

La **distonía** es una alteración del tono muscular caracterizado por la ejecución de contracciones musculares sostenidas, tónicas y lentas entre músculos oponentes, que provocan movimientos repetitivos y estereotipados o posturas anómalas de las extremidades o del tronco. Los antipsicóticos y los antieméticos son los principales fármacos implicados. Se ha descrito algún caso de distonía relacionada con el tratamiento con **albendazol**, que se resolvió con la retirada del fármaco.<sup>20, 21</sup>

El **síndrome serotoninérgico**, consecuencia de un incremento de las concentraciones de serotonina en el sistema nervioso central, se manifiesta con **hiperirritabilidad muscular** predominante en las extremidades inferiores (con mioclonía e hiperreflexia, temblor de las extremidades, y a veces rigidez en casos graves), esti-

mulación neurovegetativa (hipotensión o hipertensión arterial, taquicardia, escalofríos, hipertermia, sudoración), trastornos psiquiátricos (agitación, confusión), y digestivos (diarrea). En la mayoría de los casos el síndrome se produce en el contexto de una interacción farmacológica, por la combinación de dos fármacos serotoninérgicos o más (como los antidepresivos ISRS, IMAO y otros, opiáceos, litio, entre otros). El antibiótico de uso hospitalario **linezolid** también puede estar implicado.<sup>22</sup>

## ■ Conclusión

Varios trastornos del movimiento pueden ser causados por antibióticos. Ante la aparición o el agravamiento de un cuadro de este tipo, es preciso pensar en el fármaco entre las posibles causas y reevaluar la relación beneficio-riesgo con el fin de considerar sustituir el tratamiento o de reducir la dosis. La retirada, si es aceptable, permite a menudo resolver el trastorno.

### Principales antibióticos implicados en trastornos del movimiento

#### Ataxia

##### ■ Ataxia cerebelosa

Metronidazol, isoniacida, polimixinas (polimixina B, colistina), β-lactámicos (cefepima, piperacilina-tazobactam, ertapenem), cloroquina, fluoroquinolonas (gatifloxacina).

##### ■ Alteración del sistema extrapiramidal

Fluoroquinolonas (ciprofloxacina), macrólidos (azitromicina).

##### ■ Ataxia vestibular

Aminoglucósidos (estreptomina, gentamicina), macrólidos (azitromicina), tetraciclinas (minociclina).

##### ■ Ataxia sensitiva por polineuropatía

Isoniacida, etambutol, cloranfenicol, estreptomina, metronidazol, cloroquina, nitrofurantoína, dapsona, linezolid, voriconazol, tetraciclinas, antirretrovirales (efavirenz).

#### Temblor y parkinsonismo

Antituberculosos (cicloserina, delamanid), aciclovir, ertapenem, fluoroquinolonas, mefloquina, foscarnet, voriconazol, trietoprima-sulfametoxazol, anfotericina B.

#### Mioclonía

Cefalosporinas (cefepima), penicilinas, fluoroquinolonas, imipenem, mefloquina.

#### Distonía

Albendazol.

#### Síndrome serotoninérgico

Linezolid.

## Bibliografía

1. Zádori D, Veres G, Szalárdy L, Klivényi P, Vécsei L. Drug-induced movement disorders. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:877-90.
2. Gómez-Porro P, Vinagre-Aragón A, Zabala-Goiburú JA. Antibióticos y trastornos de la marcha. *Rev Neurol*. 2016;63:501-09.
3. Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, Kamiya T. Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34:241-7.
4. Pathania D, Phanish MK, Vishal J, Kher V. Ataxia in a chronic kidney disease patient on anti-tubercular therapy. *Indian J Nephrol*. 2016;26:52-4.
5. Bosso JA, Liptak CA, Seilheimer DK, Harrison GM. Toxicity of colistin in cystic fibrosis patients. *DICP*. 1991;25:1168-70.
6. Neves PD, Freitas FM, Kojima CA, Carmello BL, Bazan R, Barretti P, et al. Piperacillin/tazobactam-induced neurotoxicity in a hemodialysis patient: a case report. *Hemodial Int*. 2015;19:143-5.
7. Milic V, Ostojic P. Cerebellar ataxia in a patient with primary Sjögren's syndrome after treatment with chloroquine. *Rheumatol Int*. 2008;28:1295-6.
8. Mohan N, Menon K, Rao PG. Oral gatifloxacina-induced ataxia. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59:1894.
9. Riesselman A, El-Mallakh RS. Akathisia with azithromycin. *Ann Pharmacother*. 2015;49:609.
10. Farooq O, Memon Z, Stojanovski SD, Faden HS. Azithromycin-induced agitation and choreoathetosis. *Pediatr Neurol*. 2011;44:311-3.

11. Ma TK, Chow KM, Choy AS, Kwan BC, Szeto CC, Li PK. Clinical manifestation of macrolide antibiotic toxicity in CKD and dialysis patients. *Clin Kidney J.* 2014;7:507-12.
12. Fanning WL, Gump DW. Distressing side-effects of minocycline hydrochloride. *Arch Intern Med.* 1976;136:761-2.
13. Vrethem M, Dahle C, Lindvall B. Subacute neuronopathy in a young man: a possible association with tetracycline treatment. *Neurol Int.* 2011;3:e16.
14. Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *J Peripher Nerv Syst.* 2001;6:14-20.
15. Hauptfleisch MP, Moore DP, Rodda JL. Efavirenz as a cause of ataxia in children. *S Afr Med J.* 2015;105:876.
16. Variava E, Sigauke FR, Norman J, Rakgokong M, Muchichwa P, Mochan A, et al. Brief Report: Late Efavirenz-Induced Ataxia and Encephalopathy: A Case Series. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75:577-79.

17. Tremblements d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire.* 2017;37(408):750-56.
18. Velázquez-Pérez JM, Marsal-Alonso C. Trastornos del movimiento inducidos por fármacos. *Rev Neurol.* 2009;48(Supl 1):S57-60.
19. Gangireddy VG, Mitchell LC, Coleman T. Cefepime neurotoxicity despite renal adjusted dosing. *Scand J Infect Dis.* 2011;43:827-9.
20. Incecik F, Hergüner MO, Özcan K, Altunbaşak S. Albendazole-induced dystonic reaction: a case report. *Turk J Pediatr.* 2011;53:709-10.
21. Yılmaz-Topa Ö, Tuygun N, Akça H, Polat E, Karacan CD. Cetirizine and albendazole induced dystonia in a child. *Turk J Pediatr.* 2015;57:407-08.
22. Síndrome serotoninérgico: un efecto adverso que se puede prevenir. *Butll Farmacovigilància Catalunya.* 2016;14:1-2. Disponible en: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/boletn\\_farmacovigilancia/documents/anxius/bfv\\_v14\\_n1e.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletn_farmacovigilancia/documents/anxius/bfv_v14_n1e.pdf) (Citado 21 de noviembre 2017).

## Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Textos completos de las comunicaciones  
<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/>

### ■ Clozapina: cambio del programa de seguimiento de los pacientes

El pasado mes de octubre la AEMPS informó de la reducción de la carga burocrática del programa de seguimiento de los pacientes tratados con clozapina con la supresión de la necesidad de enviar a la AEMPS los resultados de los controles hematológicos periódicos. Es preciso, sin embargo, que se sigan realizando los controles analíticos periódicos tal como indican las fichas técnicas de los medicamentos con clozapina. La AEMPS también recuerda que no se han modificado las condiciones de prescripción y de dispensación de estos medicamentos de especial control médico.

Más información  
[Alerta seguridad con la referencia 2017086](#)

### ■ ▼Gilenya® (fingolimod): nuevas contraindicaciones y recomendaciones

El mes de noviembre pasado, la AEMPS informó de que un número destacado de pacientes tratados con fingolimod habían padecido arritmias ventriculares po-

límórficas. Se dieron casos de fibrilación ventricular y de muerte súbita, y los pacientes que habían tenido un desenlace mortal padecían algún tipo de enfermedad cardíaca de base. Con la finalidad de minimizar este riesgo, su uso ha sido contraindicado en pacientes con enfermedades cardíacas previas.

También se recuerda que el efecto inmunosupresor del fingolimod predispone a padecer infecciones, linfomas y otras neoplasias malignas, sobre todo cutáneas. Se recomienda vigilar la aparición de lesiones cutáneas y examinar la piel al inicio del tratamiento y, después, cada 6-12 meses, según criterio médico. Hay que advertir también a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección y que no reciban fototerapia con radiación UVB, ni fotoquimioterapia PUVA.

Más información  
[Alerta seguridad con la referencia 2017098](#)

### ■ Inzitan®: retirada del mercado

El noviembre pasado la AEMPS informó de la retirada del mercado de Inzitan® (dexametasona, tiamina, cianocobalamina, lidocaína), a partir del 30 de diciembre de 2017. Inzitan® es el único medicamento disponible de administración parenteral que contiene corticoides asociados con vitaminas del grupo B, y no está autorizado en ningún otro país de la Unión Europea.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano ha concluido que su relación beneficio-riesgo es desfavorable, a causa del riesgo de reacciones alérgicas graves (choque anafiláctico, angioedema y dificultad respiratoria) y la falta de datos en las indicaciones recogidas en la ficha técnica.

Más información  
[Alerta seguridad con la referencia 2017104](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

**Comité editorial** Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

**Conflicto de interés.** Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

**Subscripciones i bajas:** en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)