

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 17, núm. 5 • octubre- desembre 2019



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Efectes adversos neurològics dels  $\beta$ -lactàmics
- Comunicacions sobre riscos de medicaments notificades per l'AEMPS

## Efectes adversos neurològics dels $\beta$ -lactàmics ■

El consum d'antibiòtics és molt elevat, i els  $\beta$ -lactàmics són fàrmacs àmpliament prescrits, tant en atenció primària com a l'hospital. Els seus efectes adversos més freqüents són els gastrointestinals i, entre els més greus, s'inclouen les reaccions d'hipersensibilitat. Les reaccions neurològiques són poc conegudes pels professionals i són causa d'una morbimortalitat rellevant.

Els quatre grups de  $\beta$ -lactàmics (penicil·lines, cefalosporines, monobactàmics i carbapenems) comparteixen el mateix mecanisme d'acció; la inhibició de la transpeptidació durant la biosíntesi de la paret cel·lular bacteriana. El grau de neurotoxicitat i les manifestacions clíniques poden variar segons el grup o el fàrmac concret.

El tractament inclou la retirada del fàrmac causant de l'efecte advers, hemodiàlisi en cas d'insuficiència renal i l'ús d'anticonvulsius (com benzodiazepines) en pacients en estat epilèptic.

Els efectes adversos neurològics s'han descrit en gairebé tots els  $\beta$ -lactàmics, excepte amb aztreonam i temocil·lina (fàrmac no comercialitzat a Espanya).<sup>1</sup> La neurotoxicitat s'ha relacionat amb l'anell  $\beta$ -lactàmic.<sup>2</sup> En la patogènia de les reaccions adverses neurològiques, tot i que no són molt ben conegudes, s'hi ha implicat una **disminució del to neurotransmissor inhibitori del GABA** (atesa la similitud estructural de l'anell

$\beta$ -lactàmic amb el GABA), l'alliberació d'endotoxines i citocines (per les cefalosporines), un augment de la capacitat excitativa relacionada amb els receptors *N*-metil-D-aspartat (NMDA) i àcid  $\alpha$ -amino-3-hidroximetil-4-isoxazol propiònic (AMPA), un augment de l'excitació glutamatèrgica, l'acumulació de metabòlits potencialment epileptògens (imipenem), i un edema cerebral al·lèrgic.<sup>3</sup>

### ■ Factors de risc

El principal factor de risc d'efectes adversos neurològics és la **insuficiència renal**, aguda i crònica, que dona lloc a reducció de la depuració, hipoalbuminèmia o a presència de toxines urèmiques que poden ser neurotòxiques. Les **persones d'edat avançada** també tenen un alt risc que es manifestin aquests efectes adversos, a causa dels canvis en la farmacocinètica dels antibiòtics.<sup>4</sup> A més, l'ús de **dosis altes** de fàrmacs, la presència d'una **malaltia neurològica prèvia**, l'ús **concomitant de fàrmacs nefrotòxics o proconvulsivants**, la **infecció de l'SNC** i l'**administració directa de fàrmacs a l'SNC**, també són factors de risc de neurotoxicitat. Els pacients sotmesos a neurocirurgia supratentorial que reben profilaxi amb penicil·lina també poden tenir més risc de convulsions.<sup>1</sup>

Alguns autors recomanen **vigilar les concentracions plasmàtiques** de l'antibiòtic en persones amb aquests factors de risc. No obstant això, l'absència d'una concentració de lílindar tòxica establerta, el temps necessari per tenir resultats i la variabilitat interindividual en dificulten un ajust sensible i eficient. A més, la concentració d'antibiòtic en líquid cefalorraquidi (LCR),

que és més probable que sigui clínicament rellevant, pot ser més alta que la concentració plasmàtica. D'altra banda, la concentració en LCR pot no reflectir la concentració del  $\beta$ -lactàmic en el teixit cerebral, tot i que les concentracions en LCR es consideren la millor estimació de la concentració en teixit cerebral.<sup>1</sup>

D'altra banda, és **difícil identificar que es tracta d'una reacció adversa causada per un fàrmac** perquè la infecció de base amb la hipertèrmia concomitant i l'alliberació de citocines i proteïnes microbianes pot reduir el llindar convulsiu. A més, l'estat basal del pacient, com l'edat avançada i/o la presència de comorbiditats, augmenta el risc de símptomes neurològics per altres causes. La gravetat de la infecció pot requerir l'ús de sedació i ventilació mecànica, i l'inici dels símptomes psicòtics en pot dificultar el diagnòstic.<sup>1</sup>

## ■ Penicil·lines

Les penicil·lines (benzilpenicil·lines, cloxacil·lina, ampil·lina, amoxicil·lina, piperacil·lina i ticarcil·lina) poden causar una àmplia varietat de complicacions neurotòxiques, com trastorns psicològics, confusió, desorientació, mioclònia, convulsions, encefalopatia i estat epilèptic no convulsiu.

En una revisió sobre 391 casos d'encefalopatia per antibiòtics, es van identificar 72 casos d'encefalopatia atribuïts a la penicil·lina.<sup>5</sup> L'edat mitjana era de 41 anys i en un 17% dels casos hi havia afectació renal. L'encefalopatia cursava amb símptomes psicòtics – com presència d'al·lucinacions o deliri – (56%), mioclònia (26%) i convulsions (15%). En un 55% dels casos l'electroencefalograma (EEG) era anormal, amb descàrregues epileptiformes, ones lentes o trifàsiques.

La **penicil·lina G** pot causar encefalopatia, amb insomni, confusió, al·lucinacions, convulsions i estat epilèptic, mioclònia i, més rarament, meningitis asèptica i hipertensió intracranial benigna. Els símptomes neurològics poden aparèixer als 15 minuts d'administrarla i fins a 9 dies després d'iniciar el tractament. També es pot produir entre les 12 i 72 hores després d'augmentar-ne la dosi. La majoria de pacients es recuperen sense seqüeles en suspendre l'ús del fàrmac o reduir-ne la dosi, tot i que hi ha casos de conseqüències greus. En cas de reintroducció de l'antibiòtic, poden reaparèixer els símptomes i de vegades, abans. En alguns casos s'ha substituït l'antibiòtic per un altre  $\beta$ -lactàmic (com una cefalosporina) sense que hagi reaparegut el quadre.

L'aparició d'efectes adversos neurològics requereix una **elevada concentració en LCR**, que pot ser conseqüència d'una alteració de la barrera hematoencefàlica –per un mecanisme directe, com una injecció intratecal, o bé indirecte, com una infecció meningia o una anomalia cerebral– o d'una elevada concentració plasmàtica durant llargs períodes –per l'administració de dosis altes del fàrmac o alteració renal–.

S'han descrit casos de meningitis asèptica o aracnoïditis medul·lar i de neurotoxicitat perifèrica, com sordesa, neuropatia perifèrica, radiculàlgia després d'una injecció directa als nervis i bloqueig neuromuscular. Tot i que són més freqüents en persones d'edat avançada, també se n'han produït en nounats i infants.

L'administració de penicil·lina intramuscular pot causar **síndrome d'Hoigné**, descrita com una reacció pseudoal·lèrgica que apareix després de pocs segons o minuts d'una injecció de penicil·lina G procaïna, que cursa amb símptomes neuropsiquiàtrics, com agitació, confusió, crisis de pànic, al·lucinacions o deliri i convulsions.<sup>5</sup> La seva incidència és de 0,8 a 16,8/1.000 injeccions. Es produeix per una estimulació simpàtica, amb taquicàrdia, augment de la pressió arterial, dificultat per respirar, parestèsia i agitació psicomotora. L'episodi pot durar entre 5 minuts i una hora, habitualment sense seqüeles, llevat d'una ansietat i astènia residual immediatament després. En alguns casos, però, poden persistir els símptomes psiquiàtrics en forma d'atacs de pànic recurrents, síndrome depressiva o estrès posttraumàtic. El tractament és, sobretot, simptomàtic, tranquil·litzant del pacient. És possible reiniciar el tractament, sense recurrència, encara que, de vegades, els símptomes reapareixen en una forma més lleu. Aquesta reacció s'ha atribuït a un fenomen embòlic o bé a un efecte tòxic directe.

També s'ha descrit un quadre psiquiàtric similar després de l'administració de penicil·lina sola, independentment de la via d'administració, però els símptomes apareixen o es resolten després d'un període més llarg, amb signes d'anafilàxia, situació que millora amb epinefrina. S'ha atribuït a un edema cerebral al·lèrgic.<sup>1</sup>

Les **aminopenicil·lines** (ampil·lina, amoxicil·lina) poden causar símptomes psicòtics (amb crisis d'ansietat, insomni i al·lucinacions), convulsions i un estat confusional. També s'han descrit trastorns del comportament en infants tractats amb amoxicil·lina-àcid clavulànic, amb agressivitat i irritabilitat. Els símptomes poden aparèixer entre els 90 minuts i els 6 dies després de l'inici del tractament, i la reintroducció del fàrmac s'ha associat a recurrència del quadre. També s'ha descrit algun cas de meningitis asèptica entre les 6 hores i els 12 dies després d'una primera dosi d'amoxicil·lina, amb recurrència després de la reintroducció.<sup>1</sup>

Les **penicil·lines resistents a la penicil·linasa** (oxacil·lina, cloxacil·lina) s'han associat a convulsions, confusió, insomni i mioclònia entre els 2 i els 10 dies després d'iniciar el tractament o d'augmentar-ne la dosi. El quadre es resol entre les 8 hores i els 5 dies després de retirar el fàrmac. També s'han descrit convulsions per nafcil·lina (no comercialitzada a Espanya).<sup>1</sup>

Pel que fa a les **carboxipenicil·lines** (ticarcil·lina) i **ureidopenicil·lines** (piperacil·lina), la ticarcil·lina (no comercialitzada a Espanya) s'ha associat a mioclònia

o asterixis, al·lucinacions i insomni, i la piperacil·lina i la combinació de piperacil·lina-tazobactam s'han relacionat amb signes d'encefalitis, amb confusió, al·lucinacions, insomni i convulsions, així com trastorns del moviment (mioclònia i tremolor).<sup>1</sup>

## ■ Cefalosporines

Les quatre generacions de cefalosporines poden causar alteracions del moviment, encefalopatia, convulsions i anomalies en l'EEG. En la revisió sistemàtica sobre encefalopatia per antibiòtics esmentada, 69 casos es van atribuir a les cefalosporines.<sup>5</sup> L'edat mitjana era de 65 anys i en un 72% dels casos hi havia afectació renal. Es va descriure estat epilèptic (54%), mioclònia (41%), convulsions (35%), símptomes psicòtics (13%) i EEG anormal (95%).

Algunes dades suggereixen que fins a un 15% dels pacients ingressats en una unitat de cures intensives i tractats amb **cefepima** presenten algun símptoma neurològic, però la dificultat en la detecció en retarda el diagnòstic.<sup>6</sup> En una revisió sistemàtica sobre la neurotoxicitat per cefepima, es van descriure les característiques de 135 casos identificats. La mitjana d'edat dels pacients era de 69 anys, en un 80% hi havia disfunció renal, i un 81% dels pacients van requerir cures intensives. Tots els pacients van presentar alteració de l'estat mental, amb disminució de la consciència (47%), mioclònia (42%) i confusió (42%), i en un 73% dels casos hi havia alteració de l'EEG.<sup>7</sup>

En una anàlisi de la base de dades de farmacovigilància francesa entre 1987 i 2017, es van identificar 511 notificacions d'efectes adversos neuropsiquiàtrics greus per cefalosporines. La mitjana d'edat era de 67 anys i els efectes més sovint notificats van ser encefalopatia (30%), confusió (19%), convulsions (15%), mioclònies (9%), estat epilèptic (9%), coma (6%) i al·lucinacions (4%). El temps mitjà de latència després de l'inici del tractament era de 7,7 dies i la durada del quadre, de 6 dies. Les cefalosporines més sovint implicades van ser cefepima (33%), ceftriaxona (30%), ceftazidima (20%), cefotaxima (9%) i cefazolina (3%). Més de la meitat dels pacients presentaven insuficiència renal.<sup>8</sup>

## ■ Carbapenems

Els carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem) poden causar efectes adversos neurològics com cefalea, convulsions i encefalopatia. Ateses les seves diferències estructurals, el risc de neurotoxicitat pot variar entre els subtipus de carbapenems. S'ha suggerit que l'imipenem seria més neurotòxic que el meropenem.<sup>9</sup>

La capacitat dels carbapenems d'induir convulsions és la més ben descrita entre els antibiòtics  $\beta$ -lactàmics. En una metanàlisi, el risc de convulsions

atribuït als carbapenems augmentava en 2/1.000 pacients, amb un OR d'1,87 en comparació d'altres antibiòtics.<sup>10</sup> Aquest augment de risc era sobretot atribuït a l'ús d'imipenem, amb un risc addicional de 4 per 1.000 pacients; el risc atribuït a l'ús de meropenem i ertapenem no era estadísticament significatiu. No obstant això, aquest augment de risc atribuït només a l'imipenem es podria explicar per altres factors derivats de les limitacions dels assaigs. A més, les dosis administrades actualment són més baixes, i en estudis comparatius entre imipenem i meropenem no s'han observat diferències significatives en el risc de convulsions. En alguns estudis fins i tot s'ha descrit un risc més elevat amb meropenem, tot i que aquest s'ha associat a menys convulsions que la cefepima.<sup>11</sup>

En un estudi en nounats no es van observar diferències en la freqüència de convulsions entre l'ús de meropenem i imipenem, però els esdeveniments adversos greus i la mortalitat van ser més alts amb l'ús d'imipenem.<sup>12</sup> La freqüència de convulsions, però, en infants amb meningitis durant el tractament amb imipenem s'ha descrit en un 33% dels casos.

D'altra banda, **cal evitar l'ús concomitant d'un carbapenem amb àcid valproic** perquè pot reduir les concentracions plasmàtiques d'àcid valproic i causar convulsions.<sup>13</sup>

## ■ Monobactàmics

Els monobactàmics (aztreonam) rarament s'han associat a efectes adversos neurològics. En els assaigs clínics se n'ha descrit una baixa incidència (0,6%), sobretot cefalea, mareig, tremolor i parestèsia, d'aparició durant els primers 5 dies de tractament.<sup>1</sup>

## ■ Conclusió

En un pacient tractat amb un antibiòtic  $\beta$ -lactàmic que presenta símptomes neuropsiquiàtrics, sobretot si té insuficiència renal o una malaltia neurològica de base, cal sospitar que es tracta d'un efecte advers i, per tant, cal canviar d'antibiòtic. Es recomana retirar el fàrmac sospitós; i pot requerir també un tractament simptomàtic, com un anticonvulsiu. Tot i que en alguns casos s'ha substituït per un altre antibiòtic  $\beta$ -lactàmic, s'han descrit recurrències, especialment casos d'efectes adversos neurològics amb l'ús de les cefalosporines.

Els antibiòtics  $\beta$ -lactàmics són eficaços i, en general, ben tolerats, però cal tenir present la possibilitat que provoquin efectes adversos neurològics. La notificació d'aquests efectes al centre de farmacovigilància en pot millorar el coneixement.

Així doncs, és responsabilitat de tots els professionals sanitaris fer un ús prudent dels antibiòtics en general, no només per evitar l'aparició creixent de resistències,

sinó també per minimitzar les reaccions adverses associades a aquests fàrmacs.

## Bibliografia

- 1 Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to  $\beta$ -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf.* 2017;40(12):1171-98.
- 2 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(5):499-508.
- 3 Rezaei NJ, Bazzazi AM, Naseri Alavi SA. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol India.* 2018;66(6):1732-40.
- 4 Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther.* 2014;36(11):1489-1511.e4.
- 5 Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, González Castro LN, Berkowitz AL. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology.* 2016;86(10):963-71.
- 6 Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care.* 2013;17(6):R264.
- 7 Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care.* 2017;21(1):276.
- 8 Lacroix C, Kheloufi F, Montastruc F, Bennis Y, Pizzoglio V, Micallef J. Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Neurol Sci.* 2019;398:196-201.
- 9 Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology.* 2015;85(15):1332-41.
- 10 Cannon JP, Lee TA, Clark NM, Setlak P, Grim SA. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(8):2043-55.
- 11 Tanaka A, Takechi K, Watanabe S, Tanaka M, Suemaru K, Araki H. Comparison of the prevalence of convulsions associated with the use of cefepime and meropenem. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(5):683-7.
- 12 Hornik CP, Herring AH, Benjamin DK Jr, Capparelli EV, Kearns GL, van den Anker J, et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(7):748-53.
- 13 Interacció entre àcid valproic i carbapenems: risc de convulsions. Butllí Farmacovigilància Catalunya. 2011,9:7. Disponible en línia a: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butleti\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v09\\_n2.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v09_n2.pdf)

# Comunicacions sobre riscos de medicaments notificades per l'AEMPS ■

Textos complets d'aquestes comunicacions.

Nota informativa (data i vincle)	Riscos	Recomanacions
<b>Ondansetró: risc de defectes de tancament orofacials (llavi leporí, fissura palatina) després de fer-ne ús durant el primer trimestre de l'embaràs</b> 12 de setembre de 2019 <a href="#">Alerta de seguretat amb referència 2019093</a>	S'ha identificat un <b>risc de defectes de tancament orofacials</b> , arran dels resultats de dos estudis epidemiològics i la notificació espontània de sospites de reaccions adverses, en fills de pacients que van rebre ondansetró durant el primer trimestre de l'embaràs. S'ha observat que, fora de la indicació autoritzada, es prescriu ondansetró per al tractament de la hiperèmesi gravídica i formes lleus de nàusees i vòmits durant l'embaràs.	Evitar l'ús d'ondansetró en dones embarassades, especialment durant el primer trimestre de gestació. Cal informar les dones en edat fèrtil que requereixin o que estiguin en tractament amb ondansetró del risc de defectes de tancament orofacials i advertir-les que cal prendre mesures d'anticoncepció eficaces.

## Campanya #MedSafetyWeek

Durant la setmana del 25 al 29 de novembre de 2019 vam celebrar la #MedSafetyWeek, una campanya de sensibilització sobre les reaccions adverses als medicaments i la importància de notificar-les. Es va posar el focus en la polimediació i l'ús segur de medicaments en persones d'edat avançada i/o amb malalties cròniques.

Aquesta iniciativa va ser patrocinada per l'Uppsala Monitoring Centre (UMC), i coordinada a Espanya per l'AEMPS.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

**Comitè editorial** Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambriana, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

**Conflicte d'interès.** Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

**Subscripcions i baixes:** a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

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

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>