

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 17, n.º 5 • octubre - diciembre 2019



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Efectos adversos neurológicos de los β -lactámicos
- Comunicaciones sobre riesgos de medicamentos notificadas por la AEMPS

Efectos adversos neurológicos de los β -lactámicos ■

El consumo de antibióticos es muy elevado, y los β -lactámicos son fármacos ampliamente prescritos, tanto en atención primaria como en el hospital. Sus efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales y, entre los más graves, se incluyen las reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones adversas neurológicas son poco conocidas por los profesionales y son causa de una morbimortalidad relevante.

Los cuatro grupos de β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemos) comparten el mismo mecanismo de acción; la inhibición de la transpeptidación durante la biosíntesis de la pared celular bacteriana. El grado de neurotoxicidad y las manifestaciones clínicas pueden variar según el grupo o el fármaco concreto.

El tratamiento incluye la retirada del fármaco causante del efecto adverso, hemodiálisis en caso de insuficiencia renal y el uso de anticonvulsivos (como benzodiazepinas) en pacientes en estado epiléptico.

Los efectos adversos neurológicos se han descrito en casi todos los β -lactámicos, excepto con aztreonam y temocilina (fármaco no comercializado en España).¹ La neurotoxicidad se ha relacionado con el anillo β -lactámico.² En la patogenia de las reacciones adversas neurológicas, aunque no son muy bien conocidas, se ha implicado una **disminución del tono neurotransmisor inhibitorio del GABA** (vista la similitud estructural del anillo β -lactámico con el GABA), la liberación de endotoxinas y citocinas (por las cefalosporinas), un aumento

de la capacidad excitativa relacionada con los receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA), un aumento de la excitación glutamatérgica, la acumulación de metabolitos potencialmente epileptógenos (imipenem), y un edema cerebral alérgico.³

■ Factores de riesgo

El principal factor de riesgo de efectos adversos neurológicos es la **insuficiencia renal**, aguda y crónica, que da lugar a reducción de la depuración, hipoalbuminemia o a presencia de toxinas urémicas que pueden ser neurotóxicas. Las **personas de edad avanzada** también tienen un alto riesgo que se manifiesten estos efectos adversos, a causa de los cambios en la farmacocinética de los antibióticos.⁴ Además, el uso de **dosis altas** de fármacos, la presencia de una **enfermedad neurológica previa**, el **uso concomitante de fármacos nefrotóxicos o proconvulsivantes**, la **infección del SNC** y la **administración directa de fármacos en el SNC**, también son factores de riesgo de neurotoxicidad. Los pacientes sometidos a neurocirugía supratentorial que reciben profilaxis con penicilina también pueden tener más riesgo de convulsiones.¹

Algunos autores recomiendan **vigilar las concentraciones plasmáticas** del antibiótico en personas con estos factores de riesgo. No obstante, la ausencia de una concentración de umbral tóxica establecida, el tiempo necesario para tener resultados y la variabilidad interindividual dificultan un ajuste sensible y eficiente. Además, la concentración de antibiótico en líquido cefalorraquídeo (LCR), que es más probable que sea clínicamente relevante, puede ser más alta que la concentración plasmática. Por otra parte, la concentración en LCR puede no reflejar la concentración del β -lactámico en

el tejido cerebral, aunque las concentraciones en LCR se consideran la mejor estimación de la concentración en tejido cerebral.¹

Por otra parte, es **difícil identificar que se trata de una reacción adversa causada por un fármaco** porque la infección de base con la hipertermia concomitante y la liberación de citocinas y proteínas microbianas puede reducir el umbral convulsivo. Además, el estado basal del paciente, como la edad avanzada y/o la presencia de comorbidades, aumenta el riesgo de síntomas neurológicos por otras causas. La gravedad de la infección puede requerir el uso de sedación y ventilación mecánica, y el inicio de los síntomas psicóticos puede dificultar el diagnóstico.¹

■ Penicilinas

Las penicilinas (bencilpenicilinas, cloxacilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina) pueden causar una amplia variedad de complicaciones neurotóxicas, como trastornos psicológicos, confusión, desorientación, mioclonía, convulsiones, encefalopatía y estado epiléptico no convulsivo.

En una revisión sobre 391 casos de encefalopatía por antibióticos, se identificaron 72 casos de encefalopatía atribuidos a la penicilina.⁵ La edad media era de 41 años y en un 17% de los casos había afectación renal. La encefalopatía cursaba con síntomas psicóticos –como presencia de alucinaciones o delirio– (56%), mioclonía (26%) y convulsiones (15%). En un 55% de los casos el electroencefalograma (EEG) era anormal, con descargas epileptiformes, ondas lentas o trifásicas.

La **penicilina G** puede causar encefalopatía, con insomnio, confusión, alucinaciones, convulsiones y estado epiléptico, mioclonía y, más raramente, meningitis aséptica e hipertensión intracraneal benigna. Los síntomas neurológicos pueden aparecer a los 15 minutos de administrarla y hasta 9 días después de iniciar el tratamiento. También se puede producir entre las 12 y 72 horas después de aumentar la dosis. La mayoría de pacientes se recuperan sin secuelas al suspender el uso del fármaco o reducir la dosis, aunque hay casos de consecuencias graves. En caso de reintroducción del antibiótico, pueden reaparecer los síntomas y a veces, antes. En algunos casos se ha sustituido el antibiótico por otro β -lactámico (como una cefalosporina) sin que haya reaparecido el cuadro.

La aparición de efectos adversos neurológicos requiere una **elevada concentración en LCR**, que puede ser consecuencia de una alteración de la barrera hematoencefálica –por un mecanismo directo, como una inyección intratecal, o bien indirecto, como una infección meníngea o una anomalía cerebral– o de una elevada concentración plasmática durante largos periodos –por la administración de dosis altas del fármaco o alteración renal–.

Se han descrito casos de meningitis aséptica o aracnoiditis medular y de neurotoxicidad periférica, como

sordera, neuropatía periférica, radiculalgia después de una inyección directa en los nervios y bloqueo neuromuscular. Aunque son más frecuentes en personas de edad avanzada, también se han producido en recién nacidos y niños.

La administración de penicilina intramuscular puede causar **síndrome de Hoigné**, descrito como una reacción pseudoalérgica que aparece después de pocos segundos o minutos de una inyección de penicilina G procaína, que cursa con síntomas neuropsiquiátricos, como agitación, confusión, crisis de pánico, alucinaciones o delirio y convulsiones.⁵ Su incidencia es de 0,8 a 16,8/1.000 inyecciones. Se produce por una estimulación simpática, con taquicardia, aumento de la presión arterial, dificultad para respirar, parestesia y agitación psicomotora. El episodio puede durar entre 5 minutos y una hora, habitualmente sin secuelas, salvo una ansiedad y astenia residual inmediatamente después. En algunos casos, sin embargo, pueden persistir los síntomas psiquiátricos en forma de ataques de pánico recurrentes, síndrome depresivo o estrés postraumático. El tratamiento es, sobre todo, sintomático, tranquilizante del paciente. Es posible reiniciar el tratamiento, sin recurrencia, aunque, a veces, los síntomas reaparecen en una forma más leve. Esta reacción es atribuible a un fenómeno embólico o bien a un efecto tóxico directo.

También se ha descrito un cuadro psiquiátrico similar después de la administración de penicilina sola, independientemente de la vía de administración, pero los síntomas aparecen o se resuelven después de un periodo más largo, con signos de anafilaxia, situación que mejora con epinefrina. Se ha atribuido a un edema cerebral alérgico.¹

Las **aminopenicilinas** (ampicilina, amoxicilina) pueden causar síntomas psicóticos (con crisis de ansiedad, insomnio y alucinaciones), convulsiones y un estado confusional. También se han descrito trastornos del comportamiento en niños tratados con amoxicilina-ácido clavulánico, con agresividad e irritabilidad. Los síntomas pueden aparecer entre los 90 minutos y los 6 días después del inicio del tratamiento, y la reintroducción del fármaco se ha asociado a recurrencia del cuadro. También se ha descrito algún caso de meningitis aséptica entre las 6 horas y los 12 días después de una primera dosis de amoxicilina, con recurrencia después de la reintroducción.¹

Las **penicilinas resistentes a la penicilinasa** (oxacilina, cloxacilina) se han asociado a convulsiones, confusión, insomnio y mioclonía entre los 2 y los 10 días después de iniciar el tratamiento o aumentar la dosis. El cuadro se resuelve entre las 8 horas y los 5 días después de retirar el fármaco. También se han descrito convulsiones por nafcilina (no comercializada en España).¹

Con respecto a las **carboxipenicilinas** (ticarcilina) y **ureidopenicilinas** (piperacilina), la ticarcilina (no comercializada en España) se ha asociado a mioclonía o asterixis, alucinaciones e insomnio, y la piperacilina y la combinación de piperacilina-tazobactam se han relacionado

con signos de encefalitis, con confusión, alucinaciones, insomnio y convulsiones, así como trastornos del movimiento (mioclonía y temblor).¹

■ Cefalosporinas

Las cuatro generaciones de cefalosporinas pueden causar alteraciones del movimiento, encefalopatía, convulsiones y anomalías en el EEG. En la revisión sistemática sobre encefalopatía por antibióticos mencionada, 69 casos se atribuyeron a las cefalosporinas.⁵ La edad media era de 65 años y en un 72% de los casos había afectación renal. Se describió estado epiléptico (54%), mioclonía (41%), convulsiones (35%), síntomas psicóticos (13%) y EEG anormal (95%).

Algunos datos sugieren que hasta un 15% de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos y tratados con **cefepima** presentan algún síntoma neurológico, pero la dificultad en la detección retrasa el diagnóstico.⁶ En una revisión sistemática sobre la neurotoxicidad por cefepima, se describieron las características de 135 casos identificados. La media de edad de los pacientes era de 69 años, en un 80% había disfunción renal, y un 81% de los pacientes requirieron cuidados intensivos. Todos los pacientes presentaron alteración del estado mental, con disminución de la conciencia (47%), mioclonía (42%) y confusión (42%), y en un 73% de los casos había alteración del EEG.⁷

En un análisis de la base de datos de farmacovigilancia francesa entre 1987 y 2017, se identificaron 511 notificaciones de efectos adversos neuropsiquiátricos graves por cefalosporinas. La media de edad era de 67 años y los efectos más a menudo notificados fueron encefalopatía (30%), confusión (19%), convulsiones (15%), mioclonías (9%), estado epiléptico (9%), coma (6%) y alucinaciones (4%). El tiempo medio de latencia después del inicio del tratamiento era de 7,7 días y la duración del cuadro, de 6 días. Las cefalosporinas más a menudo implicadas fueron cefepima (33%), ceftriaxona (30%), ceftazidima (20%), cefotaxima (9%) y cefazolina (3%). Más de la mitad de los pacientes presentaban insuficiencia renal.⁸

■ Carbapenémicos

Los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem) pueden causar efectos adversos neurológicos como cefalea, convulsiones y encefalopatía. Vistas sus diferencias estructurales, el riesgo de neurotoxicidad puede variar entre los subtipos de carbapenem. Se ha sugerido que el imipenem sería más neurotóxico que el meropenem.⁹

La capacidad de los carbapenémicos de inducir convulsiones es la mejor descrita entre los antibióticos β -lactámicos. En un metanálisis, el riesgo de convulsiones atribuido a los carbapenémicos aumentaba en 2/1.000 pacientes, con un OR de 1,87 en comparación

con otros antibióticos.¹⁰ Este aumento de riesgo era sobre todo atribuido al uso de imipenem, con un riesgo adicional de 4 por 1.000 pacientes; el riesgo atribuido al uso de meropenem y ertapenem no era estadísticamente significativo. No obstante, este aumento de riesgo atribuido sólo al imipenem se podría explicar por otros factores derivados de las limitaciones de los ensayos. Además, las dosis administradas actualmente son más bajas, y en estudios comparativos entre imipenem y meropenem no se han observado diferencias significativas en el riesgo de convulsiones. En algunos estudios incluso se ha descrito un riesgo más elevado con meropenem, aunque este se ha asociado a menos convulsiones que la cefepima.¹¹

En un estudio en recién nacidos no se observaron diferencias en la frecuencia de convulsiones entre el uso de meropenem e imipenem, pero los acontecimientos adversos graves y la mortalidad fueron más altos con el uso de imipenem.¹² La frecuencia de convulsiones, sin embargo, en niños con meningitis durante el tratamiento con imipenem se ha descrito en un 33% de los casos.

Por otra parte, **hay que evitar el uso concomitante de un carbapenem con ácido valproico** porque puede reducir las concentraciones plasmáticas de ácido valproico y causar convulsiones.¹³

■ Monobactámicos

Los monobactámicos (aztreonam) raramente se han asociado a efectos adversos neurológicos. En los ensayos clínicos se ha descrito una baja incidencia (0-0,6%), sobre todo cefalea, mareo, temblor y parestesia, de aparición durante los primeros 5 días de tratamiento.¹

■ Conclusión

En un paciente tratado con un antibiótico β -lactámico que presenta síntomas neuropsiquiátricos, sobre todo si tiene insuficiencia renal o una enfermedad neurológica de base, hay que sospechar que se trata de un efecto adverso y, por lo tanto, hay que cambiar de antibiótico. Se recomienda retirar el fármaco sospechoso; y puede requerir también un tratamiento sintomático, como un anticonvulsivo. Aunque en algunos casos se ha sustituido por otro antibiótico β -lactámico, se han descrito recurrencias, especialmente casos de efectos adversos neurológicos con el uso de las cefalosporinas.

Los antibióticos β -lactámicos son eficaces y, en general, bien tolerados, pero hay que tener presente la posibilidad de que provoquen efectos adversos neurológicos. La notificación de estos efectos en el centro de farmacovigilancia puede mejorar su conocimiento.

Así pues, es responsabilidad de todos los profesionales sanitarios hacer un uso prudente de los antibióticos en

general, no sólo para evitar la aparición creciente de resistencias, sino también para minimizar las reacciones adversas asociadas a estos fármacos.

Bibliografía

- Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf.* 2017;40(12):1171-98.
- Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to β -lactam antibiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(5):499-508.
- Rezaei NJ, Bazzazi AM, Naseri Alavi SA. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol India.* 2018;66(6):1732-40.
- Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther.* 2014;36(11):1489-1511.e4.
- Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, González Castro LN, Berkowitz AL. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology.* 2016;86(10):963-71.
- Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijidicks EF, Rabinstein AA. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care.* 2013;17(6):R264.
- 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.
- 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.
- Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology.* 2015;85(15):1332-41.
- 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.
- 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.
- 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.
- Interacción entre ácido valproico y carbapenems: riesgo de convulsiones. Butl·l Farmacovigilància Catalunya. 2011,9:7. Disponible en línea en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/bulletins/boletn_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v09_n2e.pdf

Comunicaciones sobre riesgos de medicamentos notificadas por la AEMPS

Textos completos de estas comunicaciones

Nota informativa (fecha y vínculo)	Riesgos	Recomendaciones
<p>Ondansetron: riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, fisura palaciega) después de hacer uso durante el primer trimestre del embarazo</p> <p>12 de septiembre de 2019</p> <p>Alerta de seguridad con referencia 2019093</p>	<p>Se ha identificado un riesgo de defectos de cierre orofaciales, a raíz de los resultados de dos estudios epidemiológicos y la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, en hijos de pacientes que recibieron ondansetron durante el primer trimestre del embarazo.</p> <p>Se ha observado que, fuera de la indicación autorizada, se prescribe ondansetron para el tratamiento de la hiperémesi gravídica y formas leves de náuseas y vómitos durante el embarazo.</p>	<p>Evitar el uso de ondansetron en mujeres embarazadas, especialmente durante el primer trimestre de gestación.</p> <p>Hay que informar a las mujeres en edad fértil que requieran o que estén en tratamiento con ondansetron del riesgo de defectos de cierre orofaciales y advertirlas que hay que tomar medidas de anticoncepción eficaces.</p>

Campaña #MedSafetyWeek

Durante la semana del 25 al 29 de noviembre de 2019 celebramos la #MedSafetyWeek, una campaña de sensibilización sobre las reacciones adversas a los medicamentos y la importancia de notificarlas. Se puso el foco en la polimedición y el uso seguro de medicamentos en personas de edad avanzada y/o con enfermedades crónicas.

Esta iniciativa fue patrocinada por el Uppsala Monitoring Centre (UMC), y coordinada en España por la AEMPS.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comité 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

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 y bajas: en la dirección de correo electrónico 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

<http://medicaments.gencat.cat>