

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 15, núm. 5 • octubre - desembre 2017



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Trastorns del moviment induïts per antibiòtics
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Trastorns del moviment induïts per antibiòtics ■

Els trastorns del moviment es poden classificar segons la forma de presentació, poden cursar amb atàxia, parkinsonisme, tremolor, mioclònia o distonia, entre d'altres, i hi ha nombrosos fàrmacs que hi poden estar implicats.¹ En aquest número revisem els principals trastorns del moviment causats per l'ús d'antibiòtics.

■ Atàxia

L'**atàxia** és la pèrdua de la coordinació motora durant el desenvolupament de moviments complexos. L'atàxia es classifica en cerebel·losa, sensorial, espinal, vestibular i ocular. Segons quina en sigui causa, pot ser hereditària o adquirida. Diversos antibiòtics poden produir atàxia, i alguns en poden induir més d'un tipus a través de diferents mecanismes d'acció.²

■ L'**atàxia cerebel·losa** es caracteritza per una inestabilitat en la marxa i en la bipedestació, la qual condueix a un augment compensatori de la base de sustentació. Els fàrmacs implicats tendeixen a actuar i modular els receptors de l'àcid γ -aminobutíric (GABA), neurotransmissor emprat per les neurones inhibidores cerebel·loses (neurones de Purkinje).

El **metronidazole**, un 5-nitroimidazole, pot produir toxicitat neurològica que pot cursar amb atàxia, encefalopatia i neuropatia perifèrica, tot i que no és freqüent. S'han descrit casos d'atàxia en pacients tractats amb

metronidazole, la majoria dels quals van millorar o van quedar asimptomàtics després de retirar el fàrmac. En una revisió sistemàtica sobre la neurotoxicitat pel metronidazole es va observar que, dels 64 pacients afectats, un 77% presentaven un quadre cerebel·lós, un 26% dels pacients havien iniciat el tractament feia menys d'una setmana i un 11% menys de 72 hores, i posava en dubte que la toxicitat depengués de la dosi.³ A la ressonància magnètica s'observaven lesions simètriques en tots dos hemisferis cerebel·losos, amb captació de gadolini o sense. S'ha indicat que aquestes alteracions podrien ser degudes a una disfunció mitocondrial, que produiria edema vasogènic. També s'ha relacionat amb una alteració de la modulació de GABA, tot i que no se sap per què afectaria selectivament el cerebel. En un 83% dels pacients es va observar una resolució completa de les imatges.

La **isoniazida**, emprada per a la profilaxi i el tractament de la tuberculosi, pot produir neurotoxicitat central atribuïda a una alteració en la síntesi de GABA, per a la qual es requereix l'enzim descarboxilasa de l'àcid glutàmic (GAD) i necessita la forma activa de la piridoxina com a coenzim. La isoniazida augmenta l'excreció urinària de piridoxina i redueix, per tant, l'activitat del GAD i la síntesi de GABA. Per això, en pacients més propensos a presentar dèficit de piridoxina se'n recomanen suplementes. No obstant això, un 5% dels pacients tractats amb suplementes de piridoxina (dosis de 15-50 mg) poden presentar efectes adversos (centrals o perifèrics), i quan les dosis no són suficients aquest percentatge pot ser d'un 20%. S'han notificat casos d'atàxia cerebel·losa en infants i adults tractats amb isoniazida.⁴ Com succeeix amb el metronidazole, les lesions observades a la ressonància magnètica acostumen a ser simètriques i es resolen amb la retirada del fàrmac.

D'altra banda, la isoniazida pot causar neuropatia perifèrica també deguda al dèficit de piridoxina, essencial per a la funció del nervi perifèric. Té una incidència del 0,2 al 2% en la població general i augmenta si el pacient presenta diabetis *mellitus*, insuficiència renal, carència nutricional, alcoholisme, gestació o infecció pel VIH. Es presenta amb parestèsia o dolor neuropàtic, però pot progressar i afectar no tan sols la fibra fina, sinó també pot arribar a produir dèficits sensitius com propiocepció, atàxia sensitiva i debilitat.

Les **polimixines** (polimixina B, colistina) poden produir neurotoxicitat, la qual depèn de la dosi, de manera que els efectes poden millorar en reduir-ne la dosi, i no és necessari retirar el fàrmac de manera sistemàtica. Cursa sovint amb parestèsia, i en alguns pacients amb fibrosi quística tractats amb colistina per via intravenosa s'ha descrit atàxia.⁵ Altres estudis en pacients sense fibrosi quística han descrit menys neurotoxicitat.² No es coneix el mecanisme pel qual podrien produir una atàxia.

Els **β -lactàmics**, com les cefalosporines, poden causar neurotoxicitat. Una pacient en hemodiàlisi va presentar un quadre d'atàxia i disàrtria als dos dies d'iniciar tractament amb **cefepima**, que es va resoldre en retirar-la, però després d'iniciar tractament amb **piperacil·lina-tazobactam** va tornar a presentar símptomes neurològics.⁶ També s'han descrit alguns casos d'atàxia o d'alteració de la marxa en pacients tractats amb **ertapenem** atribuïda a una inhibició del receptor de GABA.²

La **cloroquina** s'ha relacionat amb algun cas d'atàxia cerebel·losa.⁷ Les **fluoroquinolones** poden causar atàxies, tot i que la majoria són degudes a l'efecte que tenen sobre el sistema extrapiramidal (vegeu més endavant). S'ha publicat un cas d'atàxia en un pacient tractat amb gatifloxacina (no comercialitzada a Espanya).⁸

■ Alguns antibiòtics poden **alterar la marxa a causa de l'efecte que tenen sobre el sistema extrapiramidal**. Són fàrmacs que, com que poden produir moviments distònics o coreics, donarien lloc a una atàxia.

Les **fluoroquinolones** poden causar efectes adversos neurològics, com crisi, psicosi, tremolor o confusió, atribuïts a l'efecte inhibitor que tenen de GABA. D'altra banda, s'han descrit casos de corea, distonia del peu, coreoatetosi, discinèsies orofacials, tremolor palatí i símptomes similars a la síndrome de Gilles de la Tourette induïts per **ciprofloxacina**. S'ha indicat que les fluoroquinolones bloquejarien el receptor GABA als ganglis basals i es produirien aquests moviments anormals. Per tant, les fluoroquinolones, en cas de produir un trastorn extrapiramidal (sobretot la corea i les postures distòniques del peu), podrien causar també una atàxia associada.

Dels macròlids, l'azitromicina pot causar alteracions de la marxa a causa de trastorns del moviment. S'ha descrit un cas d'una acatàsia⁹ i un altre d'agitació i moviments coreoatetòtics d'extremitats superiors associat a l'ús d'azitromicina.¹⁰

■ Alguns antibiòtics poden ser ototòxics o vestibulotòxics, i provocar una **atàxia vestibular**, la qual es caracteritza per una marxa atàctica amb inestabilitat i lateralització marcades, associada generalment a símptomes vertiginosos del sistema vestibular o lesió del sistema auditiu.

Els aminoglicòsids poden causar toxicitat coclear i vestibular, que es pot manifestar en forma d'inestabilitat de la marxa i marxa atàctica en cas d'afectació bilateral. L'**estreptomicina** i la **gentamicina** afecten sobretot l'aparell vestibular, mentre que l'amikacina, la neomicina i la dihidroestreptomicina afecten sobretot la còclea. No s'ha observat correlació entre la dosi i l'aparició d'ototoxicitat.

L'ús de **macròlids** s'ha relacionat amb ototoxicitat. Tot i que no acostumen a afectar el sistema vestibular, s'ha descrit un cas d'inestabilitat de la marxa secundària al tractament amb azitromicina.¹¹

Les **tetraciclines** poden causar toxicitat vestibular, que pot cursar amb alteració de l'equilibri, atàxia, vertigen i acúfens. S'han descrit alguns casos de toxicitat vestibular en pacients tractats amb minociclina, que es van produir durant les primeres 72 hores d'iniciar el tractament i que es van resoldre 48 hores després de la retirada.¹²

■ Alguns antibiòtics poden causar **atàxia sensitiva per una polineuropatia**. Tot i que no és freqüent l'atàxia, quan s'afecta les fibres encarregades de la propiocepció poden causar una atàxia sensitiva. Es caracteritza per una marxa en taló, amb un lleu augment de la base de sustentació, la mirada del pacient acostuma a anar dirigida al terra i empitjora amb la foscor.

El cloramfenicol pot produir una polineuropatia sensitiva pura. La **isoniazida**, l'**etambutol**, l'**estreptomicina**, el **metronidazole**, la **cloroquina** i la **nitrofurantoïna** poden causar una polineuropatia sensitivomotora. S'han descrit altres casos amb **dapsona**, **linezolid** i **voriconazole**.² Les **tetraciclines** també s'han relacionat amb alguns casos de neuropatia sensitiva.¹³ Els **antiretrovirals** inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids (zalcitabina, didanosina, lamivudina) poden produir neuropatia perifèrica,¹⁴ i també s'han descrit casos d'atàxia en pacients tractats amb **efavirenz** (un inhibidor de la transcriptasa inversa no anàleg de nucleòsid),¹⁵ fins i tot anys després d'iniciar el tractament i que es va resoldre en retirar-lo.¹⁶

■ Tremolor i parkinsonisme

Els tremolors són moviments involuntaris, rítmics i oscil·latoris, que poden ser conseqüència d'una resposta fisiològica o d'un símptoma de patologia neurològica. El tremolor pot ser de repòs (quan els músculs estan relaxats) o d'acció (durant una contracció muscular), i alguns fàrmacs poden causar diferents tipus de tremolor. El tremolor d'origen farmacològic acostuma a ser reversible en retirar el fàrmac o disminuir-ne la dosi. Amb alguns fàrmacs, com la levotiroxina, l'aparició de tremolor pot ser un signe de sobredosi. Amb altres, el

tremolor apareix quan es retira el fàrmac de manera sobtada. Alguns factors poden augmentar-ne el risc, com l'edat del pacient, el consum crònic d'alcohol o la presència d'un trastorn neurològic que causa tremolor, així com la dosi administrada del fàrmac. Hi ha nombrosos medicaments que poden causar o agreujar un parkinsonisme, del qual el tremolor de repòs és un dels signes clínics, atribuït a un desequilibri entre els sistemes dopaminèrgic i colinèrgic al cervell i l'activitat colinèrgica esdevé predominant.¹⁷

Els principals fàrmacs causants de parkinsonisme i tremolor són els **neurolèptics** emprats com a antipsicòtics, com a antiemètics o com a antihistamínics H₁. Els **anti-depressius**, el **liti**, l'**àcid valproic** i els **anticolinesteràsics** poden causar tremolors. Els **simpaticomimètics**, com els broncodilatadors β₂ estimulants, exacerben els tremolors fisiològics en interferir amb diverses substàncies que alteren l'activitat del sistema simpàtic. Altres fàrmacs, com els **immunosupressors**, poden produir tremolor a causa de la neurotoxicitat que tenen.¹⁷

Alguns antibiòtics s'han implicat en quadres de tremolor. Dels **antituberculosos**, la **cicloserina** (no autoritzada a Espanya) i el **delamanid** (autoritzat però no comercialitzat) poden produir tremolor. També s'ha descrit tremolor amb **aciclovir**, **ertapenem**, **fluoroquinolones**, **mefloquina**, **foscarnet**, **voriconazole**, **trimetoprim-sulfametoxazole** i **amfotericina B**.¹⁷

■ Altres trastorns del moviment

Les **mioclònies** són contraccions musculars clòniques i asincròniques, que es repeteixen a intervals variables, causades per un augment de l'excitabilitat de les motoneurons. Diversos antibiòtics poden produir o exacerbar **mioclònies**, com les **cefalosporines**, les **penicil·lines**, les **fluoroquinolones**, l'**imipenem** i la **mefloquina**.¹⁸ La **cefepima** s'ha relacionat amb un cas de **miocímia** o **mioclònia fibril·lar**, una síndrome consistent en contraccions musculars semblants a la mioclònia però que difereixen pel caràcter ondulant que tenen i perquè van acompanyades de trastorns sensitius.¹⁹ Es tractava d'una pacient amb estat mental alterat i miocímia orofacial en el context d'un estat epilèptic que va millorar a les 24 hores de retirar el fàrmac.

La **distonia** és una alteració del to muscular caracteritzat per l'execució de contraccions musculars sostingudes, tòniques i lentes entre músculs oponents que provoquen moviments repetitius i estereotipats o postures anòmales de les extremitats o del tronc. Els antipsicòtics i els antiemètics en són els principals fàrmacs implicats. S'ha descrit algun cas de distonia relacionada amb el tractament amb **albendazole**, que es va resoldre amb la retirada del fàrmac.^{20, 21}

La **síndrome serotoninèrgica**, conseqüència d'un increment de les concentracions de serotonina en el sistema nerviós central, es manifesta amb **hiperirritabilitat muscular** predominant a les extremitats inferiors (amb mioclònia i hiperreflexia, tremolor de les extremitats, i de vegades rigidesa en casos greus), estimulació neurovegetativa (hipotensió o hipertensió arterial, ta-

quicàrdia, calfreds, hipertèrmia, sudoració), trastorns psiquiàtrics (agitació, confusió), i digestius (diarrea). En la majoria dels casos la síndrome es produeix en el context d'una interacció farmacològica, per la combinació de dos fàrmacs serotoninèrgics o més (com els antidepressius ISRS, IMAO i altres, opiacis, liti, entre d'altres). L'antibiòtic d'ús hospitalari **linezolid** també hi pot estar implicat.²²

■ Conclusió

Diversos trastorns del moviment poden ser causats per antibiòtics. Davant de l'aparició o l'agreujament d'un quadre d'aquest tipus, cal pensar en el fàrmac entre les possibles causes i reavaluar-ne la relació benefici-risc a fi de considerar substituir el tractament o de reduir-ne la dosi. La retirada, si és acceptable, permet sovint resoldre el trastorn.

Principals antibiòtics implicats en trastorns del moviment

Atàxia

■ Atàxia cerebel·losa

Metronidazole, isoniazida, polimixines (polimixina B, colistina), β-lactàmics (cefepima, piperacil·lina-tazobactam, ertapenem), cloroquina, fluoroquinolones (gatifloxacina).

■ Alteració del sistema extrapiramidal

Fluoroquinolones (ciprofloxacina), macròlids (azitromicina).

■ Atàxia vestibular

Aminoglicòsids (estreptomina, gentamicina), macròlids (azitromicina), tetraciclins (minociclina).

■ Atàxia sensitiva per polineuropatia

Isoniazida, etambutol, cloramfenicol, estreptomina, metronidazole, cloroquina, nitrofurantoina, dapsona, linezolid, voriconazole, tetraciclins, antiretrovirals (efavirenz)

Tremolor i parkinsonisme

Antituberculosos (cicloserina, delamanid), aciclovir, ertapenem, fluoroquinolones, mefloquina, foscarnet, voriconazole, trietoprim-sulfametoxazole, amfotericina B.

Mioclònia

Cefalosporines (cefepima), penicil·lines, fluoroquinolones, imipenem, mefloquina.

Distonia

Albendazole.

Síndrome serotoninèrgica

Linezolid.

Bibliografia

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 ma-

12. crolide antibiotic toxicity in CKD and dialysis patients. Clin Kidney J. 2014;7:507-12. 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 neuropathy 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. Incekik 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, Tuğgun N, Akça H, Polat E, Karacan CD. Cetirizine and albendazole induced dystonia in a child. Turk J Pediatr. 2015;57:407-08.
22. La síndrome serotoninèrgica: un efecte advers que es pot prevenir. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2016;14:1-2. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/axius/bfv_v14_n1.pdf (Citat 21 de novembre 2017).

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/>

■ Clozapina: canvi del programa de seguiment dels pacients

El passat mes d'octubre l'AEMPS va informar de la reducció de la càrrega burocràtica del programa de seguiment dels pacients tractats amb clozapina amb la supressió de la necessitat d'enviar a l'AEMPS els resultats dels controls hematològics periòdics. Cal, però, que es continuï fent aquests controls, tal com indiquen les fitxes tècniques dels medicaments amb clozapina. L'AEMPS també recorda que no s'han modificat les condicions de prescripció i dispensació d'aquests medicaments d'especial control mèdic.

Més informació

[Alerta seguretat amb la referència 2017086](#)

■ ▼Gilenya® (fingolimod): noves contraindicacions i recomanacions

El mes de novembre passat, l'AEMPS va informar que un nombre destacat de pacients tractats amb fingolimod havien patit arrítmies ventriculars polimòrfiques.

Es van produir casos de fibril·lació ventricular i de mort sobtada, i els pacients que havien tingut un desenllaç mortal patien algun tipus de malaltia cardíaca de base. A fi de minimitzar-ne el risc, se n'ha contraindicat l'ús en pacients amb malalties cardíques prèvies.

També es recorda que l'efecte immunosupressor del fingolimod predisposa a patir infeccions, limfomes i altres neoplàsies malignes, sobretot cutànies. Cal vigilar l'aparició de lesions cutànies i examinar la pell a l'inici del tractament i, després, cada 6-12 mesos, segons criteri mèdic. També cal advertir els pacients que no s'exposin a la llum solar sense protecció i que no rebin fototeràpia amb radiació UVB, ni fotoquimioteràpia PUVA.

Més informació

[Alerta seguretat amb la referència 2017098](#)

■ Inzitan®: retirada del mercat

El novembre passat l'AEMPS va informar de la retirada del mercat de l'Inzitan® (dexametasona, tiamina, cianocobalamina, lidocaïna), a partir del 30 de desembre de 2017. L'Inzitan® és l'únic medicament disponible d'administració parenteral que conté corticoides associats amb vitamines del grup B, i no està autoritzat en cap altre país de la Unió Europea.

El Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà ha conclòs que la seva relació benefici-risc és desfavorable, a causa del risc de reaccions al·lèrgiques greus, com xoc anafilàctic, angioedema i dificultat respiratòria, i la manca de dades en les indicacions recollides a la fitxa tècnica.

Més informació

[Alerta seguretat amb la referència 2017104](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comitè 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

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

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

<http://medicaments.gencat.cat>