



CARTA CLÍNICA

Neurotoxicidad por levofloxacin: a propósito de un caso y una revisión



Levofloxacin neurotoxicity: Presentation of a case and a literature review

Se trata de una paciente de 50 años, sin alergias conocidas, enfermedades ni ningún tratamiento en la actualidad, que acudió a Urgencias por un cuadro de tos, expectoración y fiebre de 24 h. Allí se realizó el estudio pertinente y se diagnosticó neumonía adquirida en la comunidad, prescribiéndosele tratamiento ambulatorio con levofloxacin y antitérmicos. Transcurridas 48 h de tratamiento, la paciente acude a nuestro centro de salud refiriendo mejoría sintomática del cuadro respiratorio y ausencia de fiebre, que se confirma con la exploración física, pero con otro motivo de consulta: comenta «estar ansiosa, con insomnio y visiones nocturnas». Establece una clara relación temporal entre el inicio del tratamiento con levofloxacin y el comienzo del insomnio pertinaz y las percepciones visuales en el medio externo, de las que tiene conciencia de irrealidad, por lo que se catalogan de alucinosis.

Al establecer esta relación, se decide revisar la literatura científica, hallando casos similares descritos en relación con neurotoxicidad por este fármaco, también en pacientes jóvenes y sanos como la que se presenta. Se establece como diagnóstico de sospecha neurotoxicidad por levofloxacin, y se procede a realizar la suspensión de este tratamiento y cambio por amoxicilina-ácido clavulánico, con control a las 24 h. A las 12 h de suspender el levofloxacin se produjo la resolución absoluta de los síntomas, sin evidenciarlos en controles posteriores, por lo que se ve apoyada esta hipótesis, ya que al aplicar el algoritmo de Naranjo¹ (tabla 1) para evaluar la causalidad de la reacción adversa medicamentosa (RAM) por levofloxacin, se obtiene una puntuación de 5, que lo clasifica como causa probable de la clínica.

Finalmente se notificaron estas RAM, mediante tarjeta amarilla, al Centro de Farmacovigilancia de nuestra comunidad autónoma.

Las quinolonas, en general, tienen un buen perfil de seguridad y una buena tolerancia, aunque en ocasiones pueden producir RAM. Las más frecuentes, hasta un 20% según la literatura, son las del tracto digestivo, pero también están descritas y recogidas en la ficha técnica las reacciones

adversas sobre el sistema nervioso central, que son menos frecuentes, en torno a un 3%², aunque la literatura anglosajona habla de hasta un 11% de los casos³.

Levofloxacin es una quinolona de tercera generación, de amplio espectro antibacteriano, utilizada en el tratamiento de infecciones respiratorias, del tracto urinario y de la piel y tejidos blandos. Tiene una tasa global de reacciones adversas baja, de un 2%, frente a otras quinolonas que tienen cerca de un 10%. Según estudios de farmacovigilancia, junto con moxifloxacin, son las quinolonas que menos efectos tienen sobre el sistema nervioso central (1% o menos, de la tasa global)⁴, siendo las quinolonas de segunda generación (ciprofloxacino, perfloxacino y ofloxacino) las que más casos producen.

Los principales efectos adversos de levofloxacin son los gastrointestinales (5%). Las alteraciones del sistema nervioso central representan un 0,2-1,1%⁵. La ficha técnica del fármaco registra como efectos neurotóxicos de levofloxacin trastornos neurológicos (cefalea, mareos/vértigo, somnolencia, insomnio, parestesias, temblor, confusión, convulsiones, hipoestesias, trastornos visuales y auditivos, trastornos del gusto y del olfato) y trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión, reacciones psicóticas, agitación, alucinaciones, reacciones psicóticas con comportamiento autolésivo, incluyendo ideas suicidas o intentos de suicidio). En general, presentan frecuencias de aparición muy bajas, pero entre los descritos figuran los síntomas referidos por nuestra paciente, siendo el insomnio un efecto frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), la ansiedad y el nerviosismo poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y los trastornos visuales y/o alucinaciones raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raros⁶.

Muchos de los casos de neurotoxicidad descritos son aquellos en los que se han utilizado fluoroquinolonas en un perfil de paciente concreto y/o por interacciones con otros fármacos. Existe un riesgo mayor de efecto adverso y se han constatado más casos de neurotoxicidad por quinolonas en pacientes ancianos, personas con enfermedades neurológicas subyacentes, como epilepsia, traumatismo craneoencefálico, enfermedad cerebrovascular o anóxica, entre otras⁷. La ficha técnica hace referencia también a un incremento del riesgo en pacientes psicóticos o con enfermedad psiquiátrica de base⁵. Además, el riesgo también parece mayor con el uso concomitante de penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, teofilina y AINE⁴.

El mecanismo de neurotoxicidad de levofloxacin y del resto de quinolonas parece estar en relación con la

Tabla 1 Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una reacción adversa medicamentosa

| Preguntas | Sí | No | No se sabe |
|---|----|----|------------|
| ¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción? | +1 | 0 | 0 |
| El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso? | +2 | -1 | 0 |
| La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico? | +1 | 0 | 0 |
| ¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco? | +2 | -1 | 0 |
| ¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción? | -1 | +2 | 0 |
| ¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida? | +1 | 0 | 0 |
| ¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla? | +1 | 0 | 0 |
| ¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa? | +1 | 0 | 0 |
| ¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas? | +1 | 0 | 0 |
| Puntuación total | | | |

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: la RAM es segura > 9; probable = 5-8; posible = 1-4; improbable = 0. Fuente: Organización Mundial de la Salud; Management Sciences for Health¹.

interacción con neurotransmisores, en especial con su similitud estructural con los agonistas gabaérgicos. Las quinolonas actúan sobre la vía de inhibición del estímulo nervioso, y lo hacen antagonizando sobre el receptor GABA-A del cerebro, evitando la unión de su neurotransmisor (GABA) a este receptor. Así, impiden que se active la vía de inhibición que abre canales de cloro e inhibe la conducción del estímulo nervioso, perpetuando de esta forma la estimulación del SNC. Otros estudios refieren que las quinolonas, por su estructura, actúan directamente sobre las vías de excitación cerebral, sobre los receptores NMDA y AMPA⁸, perpetuando también la estimulación cerebral que origina la sintomatología ya referida.

En la revisión bibliográfica de la literatura científica se encuentran varios casos similares en pacientes jóvenes y sanos, como el caso que aquí se presenta, que relacionan la toma de levofloxacino con la aparición de ansiedad e insomnio⁹, sin evidenciarse previamente ni en los meses siguientes esta sintomatología, y en ausencia de enfermedad orgánica y de afección psiquiátrica concomitante. Otros casos reportados describen efectos neurotóxicos más graves, que incluyen confusión, agitación y trastornos de la conducta¹⁰, cuadros de delirium y psicosis aguda², la mayoría en pacientes de edad avanzada o con enfermedad orgánica de base y a tratamiento con otros fármacos que podrían haber interactuado.

Tras esta revisión y con este caso se pretende resaltar la importancia de conocer los efectos adversos de fármacos de uso tan extendido, especialmente ante efectos secundarios potencialmente graves y reversibles; de tener precaución en pacientes ancianos o con enfermedad de base, más sensibles a las RAM y el uso concomitante con fármacos que potencien el efecto neuroexcitatorio; y de participar activamente en la farmacovigilancia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Los autores no hemos recibido ninguna financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflicto de interés alguno.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud; Management Sciences for Health. Comité de farmacoterapia. Guía práctica. WHO/EDM/PAR/2004.1 [consultado Sep 2014]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf>
- Moschini J. Síndrome confusional agudo secundario a toxicidad de levofloxacino. *Neurol Arg.* 2011;3:234-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2011.06.005>.
- Moorthy N, Raghavendra N, Venkatarathnamma PN. Levofloxacin-induced acute psychosis. *Indian J Psychiatry.* 2008;50:57-8, <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5545.39762>.
- Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemotherapy.* 2001;47 Suppl 3:9-14, discussion 44-8.
- Tomé AM, Filipe A. Quinolones: Review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf.* 2011;34:465-88, <http://dx.doi.org/10.2165/11587280-000000000-00000>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de levofloxacino [consultado Dic 2014]. Disponible

- en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69455/FT_69455.pdf
7. Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: An update. *Drugs Aging*. 2010;27:193–209, <http://dx.doi.org/10.2165/11531490-000000000-00000>.
 8. Rubio-Nazabal E, Álvarez-Pérez P, Sánchez-Vidal E. Síndrome confusional agudo por levofloxacin. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:699–706. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.011>
 9. Kandasamy A, Srinath D. Levofloxacin-induced acute anxiety and insomnia. *J Neurosci Rural Pract*. 2012;3:212–4, <http://dx.doi.org/10.4103/0976-3147.98256>.
 10. Pedrós A, Gómez JE, Navarro LÁ, Tomás A. Levofloxacin y síndrome confusional agudo. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:38–9.

M. Iglesias-Otero* y M. Portela-Romero

Centro de Salud de Padrón, XAP Santiago de Compostela, Padrón, A Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: maria.iglesias.otero2@sergas.es, mariaigleoter@gmail.com (M. Iglesias-Otero).