

■ CASO CLÍNICO

Alucinaciones visuales y auditivas secundarias a la interacción farmacológica entre tizanidina y ciprofloxacino

Visual and auditory hallucinations secondary to drug interaction between tizanidine and ciprofloxacin

L.I. Montesinos-Magraner¹, I. Gasó-Gago², L. Ramírez-Garcerán¹, M.P. Lalueza-Broto³, J.C. Juárez-González³, L. Girona-Brumós³

¹Médicos especialistas. Unidad de Lesionados Medulares. Servicio de Rehabilitación. Área de Traumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

²Farmacéutico residente. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

³Farmacéuticos especialistas. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción

Una de las complicaciones de la terapia farmacológica son las reacciones adversas a medicamentos (RAM), fáciles de relacionar con los fármacos que las causan si se asocian a sus efectos farmacológicos o a las dosis administradas. Cuando a pesar de utilizar las dosis recomendadas el cuadro es muy exacerbado, la RAM puede deberse a una interacción farmacológica por adición de efectos farmacodinámicos o por aumento a la exposición del fármaco como consecuencia de una interacción farmacocinética.

Tizanidina es un fármaco que se utiliza para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con patología del sistema nervioso central. Se metaboliza a través de la isoenzima CYP1A2, por lo que puede interactuar con inductores o inhibidores de este citocromo. Si se administra con fármacos inhibidores de la CYP1A2 como fluvoxamina o ciprofloxacino, sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de toxicidad pueden aumentar, con descenso de la presión arterial, disminución de la frecuencia cardíaca, somnolencia o hipoactividad y, en el 3% de los pacientes según datos de los ensayos clínicos, alucinaciones visuales¹.

Presentación del caso

A continuación exponemos el caso de una paciente de 55 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, afectada por una lesión medular completa en el nivel sensitivomotor D5 desde el año 1995 y con déficit de factor V de Leiden, que tras presentar tres episodios de trombosis venosa profunda y cuatro de tromboembolismo pulmonar recibía tratamiento crónico con acenocumarol, ajustado según el INR.

Como antecedentes patológicos presentaba, además, hipotiroidismo, hipertensión y osteoporosis, controlados desde el año 2005 con levotiroxina 50-75 µg/día, enalapril 20 mg/día, alendronato 70 mg semanales, carbonato cálcico 2,5 g/día y colecalciferol 880 UI/día. También recibía citalopram (20 mg/día) de forma crónica.

Fecha de recepción: 04/06/2013. Fecha de aceptación: 28/06/2013.

Correspondencia: L. Girona-Brumós.

Correo electrónico: lgironab@gmail.com

Alucinaciones visuales y auditivas secundarias a la interacción farmacológica entre tizanidina y ciprofloxacino

L.I. Montesinos-Magraner, I. Gasó-Gago, L. Ramírez-Garcerán, M.P. Lalueza-Broto, J.C. Juárez-González, L. Girona-Brumós

Caso clínico

Era portadora de sonda vesical permanente y había sido intervenida en tres ocasiones para la extracción, vía transuretral, de litiasis vesicales.

Desde el año 2009 presentaba un importante aumento de la espasticidad y del dolor neuropático, lo que condicionaba sus actividades de la vida diaria, precisando tratamiento con baclofeno 25 mg/8 h, tizanidina 4 mg/8 h y gabapentina 300 mg/8 h. A principios de noviembre de 2010 la paciente presentó sintomatología de infección del tracto urinario inferior, con aumento de la espasticidad, orina turbia y febrícula. Se realizó un urocultivo que fue positivo para bacilos gramnegativos, por lo que se inició tratamiento con ciprofloxacino 500 mg/12 h de manera empírica.

A las 36 horas de iniciarse el tratamiento con ciprofloxacino la paciente experimentó alucinaciones visuales y auditivas que le causaron una situación de pánico al visualizar y oír a personas no conocidas que ella interpretó como un intento de secuestro. La presencia del personal sanitario de la unidad de hospitalización logró tranquilizarla.

Ante la sospecha de que la causa del cuadro fuese una RAM, se analizó la pauta farmacológica para determinar el posible o los posibles fármacos causantes. Debido a la gravedad del cuadro y a que las dosis prescritas y administradas estaban dentro de lo recomendado en las fichas técnicas, se sospechó una posible interacción farmacológica.

Se chequeó la prescripción en la base de datos Medinteract.net (figura 1), utilizada habitualmente en la unidad de hospitalización, y se detectó la interacción entre tizanidina y ciprofloxacino² (tabla 1) que, dada la relación temporal entre la administración del tratamiento antibiótico y las alucinaciones, se consideró como posible causa de la RAM. Asimismo, las fichas técnicas de Sirdalud® y ciprofloxacino ya contraindican esta asociación^{1,3}.

Cabe destacar que, durante los 3 días en que se mantuvo la coadministración de tizanidina y ciprofloxacino, se produjo una remisión casi total de la espasticidad, lo que hace pensar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de tizanidina (cosa que apoyaría clínicamente la existencia de dicha interacción).

Tras analizar el caso mediante el algoritmo de Horn (tabla 2), que evalúa la probabilidad de una interacción farmacológica, se obtuvo una puntuación de 6 y, en consecuencia, se consideró la interacción como probable.

Figura 1. Chequeo de la prescripción

Tabla 1. Descripción de la interacción farmacológica entre tizanidina y ciprofloxacino

Interacciones entre tizanidina y ciprofloxacino

- **Riesgo:** grave
 - **Documentación:** documentada
 - **Descripción:** el ciprofloxacino es un potente inhibidor de la isoenzima CYP1A2, responsable del metabolismo de la tizanidina, que puede aumentar en 10 veces su AUC y la aparición de efectos adversos. Se ha descrito bradicardia, hipotensión y disminución de la temperatura corporal en una mujer de 45 años en tratamiento con tizanidina tras añadir ciprofloxacino
 - **Recomendación:** evitar esta asociación, está contraindicada
 - **Observaciones:** levofloxacino y moxifloxacino no inhiben la CYP1A2, pero suelen considerarse antibióticos de reserva y además pueden prolongar el segmento QT
 - **Bibliografía:**
 - Ficha técnica de Sirdalud®. <http://www.aemps.gob.es/cima> (consultado el 10 de marzo de 2013)
 - Ficha técnica de ciprofloxacino. <http://www.aemps.gob.es/cima> (consultado el 10 de marzo de 2013)
- Momo K, Homma M, Kohda Y, Ohkoshi N, Yoshizawa T, Tamaoka A. Drug interaction of tizanidine and ciprofloxacin: case report. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80(6): 717-719.

Alucinaciones visuales y auditivas secundarias a la interacción farmacológica entre tizanidina y ciprofloxacino

L.I. Montesinos-Magraner, I. Gasó-Gago, L. Ramírez-Garcerán, M.P. Lalueza-Broto, J.C. Juárez-González, L. Girona-Brumós

Caso clínico**Tabla 2.** Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas de Horn

Preguntas	Sí	No	Desc./NA
1. ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3. ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4. ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5. ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, seleccionar «Desc./NA» y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6. ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7. ¿Puede haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8. ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9. ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0

Puntuación total: 6.
Altamente probable: >8; probable: 5-8; posible: 2-4; dudosa: <2.

Discusión

Ciprofloxacino es un potente inhibidor de la isoenzima CYP1A2 del citocromo P450, la cual metaboliza la tizanidina. La asociación de ambos fármacos puede elevar hasta 10 veces la exposición a tizanidina, aumentando de este modo el riesgo de toxicidad. Esta asociación, contraindicada por los laboratorios fabricantes de ambos fármacos, puede conllevar una hipotensión prolongada y clínicamente significativa, juntamente con somnolencia, mareo, disminución de la capacidad psicomotora y alucinaciones visuales, tal como se recoge en la ficha técnica de Sirdalud®¹.

Si bien existe información sobre la gravedad de la interacción entre tizanidina y ciprofloxacino (que motiva que los laboratorios fabricantes contraindiquen su asociación)^{1,3}, tras realizar una búsqueda bibliográfica en PubMed⁴⁻⁶ no se encontró ningún caso como la RAM observada en nuestra paciente.

Por todo ello consideramos importante la notificación de esta interacción, que, aunque ya conocida, presenta una nueva manifestación clínica grave no descrita en la bibliografía especializada existente.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Sirdalud®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima> [Consultado el 5/11/2010]
2. Medinteract. Disponible en: www.medinteract.net [Consultado el 5/11/2010]
3. Ficha técnica de ciprofloxacino. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima> [consultado el 10 de marzo de 2013]
4. PubMed. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?holding=ieshvadhlib> [Consultado el 5/11/2010]
5. Henney HR 3rd, Runyan JD. A clinically relevant review of tizanidine hydrochloride dose relationships to pharmacokinetics, drug safety and effectiveness in healthy subjects and patients. *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 314-324.
6. Momo K, Homma M, Kohda Y, Ohkoshi N, Yoshizawa T, Tamaoka A. Drug interaction of tizanidine and ciprofloxacin: case report. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80: 717-719.
7. Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin greatly increases concentration and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76: 598-606.