



Sumario

Antibióticos y neurotoxicidad

Notas sobre medicamentos

- Angioedema por interacción medicamentosa

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad. Recomendaciones del PRAC

Antibióticos y neurotoxicidad

Introducción

LOS antibióticos son fármacos con una alta eficacia terapéutica lo que les sitúan entre los más utilizados tanto en el entorno hospitalario como extra hospitalario. De hecho, se ha descrito que aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados reciben antibióticos. Además, el 20% de los pacientes hospitalizados que reciben antibióticos desarrollan reacciones adversas (1), siendo los beta-lactámicos los más frecuentemente relacionados con ellas, seguidos de las fluoroquinolonas y macrólidos.

Las reacciones adversas más características relacionadas con los antibióticos son los síntomas causados por hipersensibilidad y reacciones alérgicas, que suelen manifestarse en forma de reacciones cutáneas (erupción cutánea, urticaria, prurito), o trastornos más graves como angioedema o shock anafiláctico (2).

La neurotoxicidad, definida como la predisposición de estos fármacos a generar reacciones adversas en el sistema nervioso central (SNC) y periférico, así como en los órganos sensoriales, es cada vez más frecuente (3) y puede manifestarse como convulsiones, mareo, confusión, encefalopatía y alteración de la conciencia. Esta neurotoxicidad varía dependiendo del tipo de antibiótico, la dosis, la presencia de factores de riesgo como la insuficiencia renal, anomalías neurológicas preexistentes y/o coadministración de medicamentos que actúan sobre el SNC (4).

A continuación, se revisan los principales efectos neurotóxicos relacionados con las diferentes clases de antibióticos.

Beta-lactámicos

Los antibióticos beta-lactámicos incluyen las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos. A excepción de los monobactámicos, este grupo de antibióticos, junto con las quinolonas, son los principales responsables del desarrollo de reacciones adversas neurológicas. (2). Los trastornos renales, la edad avanzada, la insuficiencia hepática, especialmente las alteraciones metabólicas relacionadas con el citocromo P450, y todas las enfermedades que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica son factores predisponentes significativos.

Los mecanismos responsables de la neurotoxicidad de los beta-lactámicos están relacionados con la capacidad de estos fármacos para ejercer efectos inhibidores sobre la neurotransmisión del ácido gamma-aminobutírico (GABA), debido a la similitud estructural del anillo betalactámico con este neurotransmisor. Otras hipótesis planteadas incluyen: la liberación de citocinas con potencial neurotóxico (en el caso de las cefalosporinas) y capacidad para aumentar la acción excitativa de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA), con hiperactividad del sistema glutamatérgico (2).

Cefalosporinas

Los efectos neurotóxicos más frecuentes asociados con las cefalosporinas incluyen: alteraciones en el electroencefalograma (EEG), convulsiones, delirio y encefalopatía. Suelen aparecer entre 1 y 10 días después del inicio de la cefalosporina y se resuelven a los pocos días de su retirada. Si bien la cefepima es la cefalosporina con mayor riesgo de toxicidad sobre el SNC (1-15%), también otras cefalosporinas se han asociado con esta toxicidad, como la ceftazidima, la cefazolina y, en menor medida, la ceftriaxona y la cefotaxima (5). Esto puede deberse a que, la cefepima, ceftazidima y cefazolina tiene una mayor afinidad por los receptores GABA y mayor penetración en la barrera hematoencefálica (2).

En el caso de la cefepima, concentraciones por encima de 20 mg/l se asocian con un aumento de cinco veces el riesgo de neurotoxicidad, siendo un factor de riesgo la insuficiencia renal. De hecho, se ha descrito que en pacientes sin insuficiencia renal la incidencia de neurotoxicidad por cefepima es del 1%, frente a 7,5% en pacientes con enfermedad renal terminal (5).

Carbapenémicos

Los carbapenémicos incluyen imipenem, meropenem, ertapenem. Debido a su amplio espectro de acción y estabilidad frente a las beta-lactamasas producidas por las bacterias, se consideran los beta-lactámicos más eficaces (6). Sus efectos neurotóxicos más comunes son cefalea, encefalopatía y

convulsiones. Se han descrito crisis epilépticas generalizadas o parciales tras el uso de carbapenémicos, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, en los que la reducción del aclaramiento puede provocar un aumento de los niveles del fármaco y una mayor neurotoxicidad.

Entre los carbapenémicos, el imipenem/cilastatina se ha asociado tradicionalmente con mayor riesgo de convulsiones, estimado entre el 3 % y el 33 % (3). Sin embargo, un metaanálisis no encontró diferencias estadísticamente significativas en una comparación directa entre imipenem/cilastatina y meropenem (7).

Por otra parte, se debe evitar la administración concomitante de los carbapenémicos (principalmente meropenem) con el ácido valproico ya que se asocia con una reducción muy significativa de las concentraciones plasmáticas de este fármaco, lo que aumenta el riesgo de convulsiones (4).

Otros Beta-lactámicos

Las penicilinas también presentan un alto riesgo de neurotoxicidad y los síntomas se caracterizan por la presencia de alteraciones en el EEG (con descargas epileptiformes), mioclonía, convulsiones, encefalopatía, confusión, delirios o alucinaciones. Entre las penicilinas, la piperacilina/tazobactam parece ser el que tiene mayor potencial neurotóxico, y los primeros signos de encefalopatía causada por este fármaco aparecen entre 1,5 y 7 días después de su administración (2). Además, la penicilina G es el fármaco con el potencial convulsivo más significativo, independientemente de su concentración en el líquido cefalorraquídeo. De esta forma, dosis elevadas de penicilina G, como las que superan los 20 millones de unidades al día, deben utilizarse con precaución (1).

En relación con los monobactámicos, el más común es el aztreonam, en la ficha técnica de este fármaco se menciona la posibilidad de convulsiones, mareo, vértigo, parestesia y encefalopatía, pero se producen muy raramente (3).

Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos utilizados para el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas como infecciones urinarias, respiratorias, genitales, gastrointestinales, cutáneas, óseas y articulares. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2018, realizó una revisión de las fluoroquinolonas a nivel de

la UE, para evaluar el riesgo de reacciones adversas graves y de duración prolongada, incapacitantes y potencialmente irreversibles que afectaban principalmente a los sistemas musculoesquelético y nervioso. Tras ello, emitió recomendaciones de restricción del uso de estos fármacos sistémicos e inhalados en infecciones leves o autolimitadas salvo que otros antibióticos recomendados no puedan emplearse (8).

Los efectos neurotóxicos incluyen: convulsiones, neuropatía periférica, delirio, alucinaciones, psicosis e insomnio (3). Scavone et al. (9) observaron que los efectos adversos neurológicos y psiquiátricos se notificaban con mayor frecuencia con las fluoroquinolonas de tercera generación (levofloxacin, moxifloxacin) que con las de segunda generación (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino), eran dosis-dependiente y se presentaban entre 1 y 2 días después de comenzar con el antibiótico.

La etiología de esta neurotoxicidad es multifactorial e incluye: la inhibición del receptor GABA_A que llevaría a ejercer un efecto inhibitorio sobre el sistema GABA y como resultado inducirían una estimulación del SNC; la similitud estructural con los ligandos endógenos de los receptores de glutamato, como el ácido quinurénico, lo que podría mostrar una interacción de las quinolonas con los receptores del glutamato (2).

Los factores de riesgo para la neurotoxicidad de las quinolonas incluyen: edad avanzada, hipoxemia, enfermedad del SNC subyacente, alteraciones electrolíticas, tirotoxicosis, insuficiencia renal y la coadministración de otros fármacos que disminuyan el efecto GABA como los antiinflamatorios no esteroideos.

Macrólidos

Los macrólidos tienen un espectro de actividad antimicrobiana similar al de la benzilpenicilina, lo que les convierte en una alternativa en personas con antecedentes de alergia a penicilinas y cefalosporinas.

La azitromicina, eritromicina y claritromicina se prescriben principalmente a pacientes con infecciones del tracto respiratorio superior, pero su administración puede ir acompañada de confusión, desorientación, agitación, insomnio, alucinaciones y psicosis. Esta neurotoxicidad se ha descrito con mayor frecuencia con claritromicina y eritromicina que con azitromicina (10). Estos síntomas suelen aparecer entre 3 a 10 días después de la administración del fár-

maco (2). Los factores de riesgo incluyen: enfermedades psiquiátricas, insuficiencia renal o sobredosis. Además, los macrólidos se han asociado con la exacerbación de la miastenia gravis, más con azitromicina y eritromicina que con claritromicina (10).

El mecanismo de su neurotoxicidad no está claro, pero se han propuesto varias hipótesis: la acción del metabolito activo liposoluble de la claritromicina (14-hidroxclaritromicina) sobre el SNC, la alteración del metabolismo del cortisol y la prostaglandina y la inhibición del receptor GABA. Además, la administración conjunta de otros fármacos metabolizados por la isoenzima CYP3A4 puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de los macrólidos, en particular de la claritromicina, lo que aumentaría el riesgo de efectos neurotóxicos (2).

Los macrólidos también pueden provocar ototoxicidad. Se ha observado que ciertos pacientes pueden recuperarse de la pérdida auditiva asociada a macrólidos, pero en ocasiones pueden permanecer secuelas en forma de tinnitus, como consecuencia del daño a las neuronas de los centros auditivos (11).

Oxazolidinonas

La linezolid y la tedizolid son antibióticos del grupo de las oxazolidinonas con una amplia cobertura Gram-positiva.

Las manifestaciones neurotóxicas de las oxazolidinonas, especialmente del linezolid, incluyen: neuropatía óptica y periférica y síndrome serotoninérgico.

La neuropatía óptica por linezolid es una complicación reversible, no depende de la dosis y está relacionada con tratamientos prolongados. Una vez identificada y suspendido el linezolid, la visión suele mejorar en pocos días, pero este proceso puede durar hasta 6 meses (12). Brandariz-Núñez et al publicaron una revisión sistemática de 33 casos con neuropatía óptica asociada con linezolid entre 2002 y 2018. La mayoría de los pacientes recibieron 600 mg diarios y la latencia en el 90,6% de los casos fue superior a 28 días. En todos los casos se suspendió el linezolid, con mejora clínica en 31 de los 33 pacientes (13).

En relación con la neuropatía periférica, ésta es generalmente irreversible y ocurre durante el uso prolongado del linezolid (>28 días, con una media de 5 meses). Es difícil estimar la frecuencia con la que se produce, ya que los estudios disponibles

indican valores que oscilan entre el 6,7 % y el 60 % (3). Los factores predisponentes son enfermedades neurológicas preexistentes, abuso de alcohol, terapia antiviral y diabetes. El mecanismo de las neuropatías por linezolid no está claro, pero se ha relacionado con la toxicidad mitocondrial que afecta a los nervios motores y sensoriales, la pérdida de la vaina de mielina o la inhibición del crecimiento de las células de Schwann (14).

El linezolid, debido a que es un inhibidor no selectivo de la monoaminoxidasa (MAO), puede aumentar los niveles de serotonina, especialmente cuando se administra concomitantemente con agentes serotoninérgicos, dando lugar a un síndrome serotoninérgico. De esta forma, Kufel et al estudiaron el uso concomitante del linezolid con agentes serotoninérgicos, mostrando una incidencia del síndrome serotoninérgico de 0,11% (15). Sin embargo, el riesgo es bajo en ausencia de agentes serotoninérgicos. Una revisión sistemática de 84 estudios encontró que la incidencia del síndrome serotoninérgico con linezolid en monoterapia fue de 0,0050% (16).

De forma similar al linezolid, el tedizolid es un inhibidor de la MAO reversible in vitro, aunque en un grado mucho menor. Además, es más potente contra Gram positivos in vitro, permitiendo reducir las dosis diarias (14). Estas ventajas farmacocinéticas pueden explicar que el tedizolid presente una menor neurotoxicidad y ser una alternativa para pacientes que no toleran tratamientos prolongados con linezolid.

Metronidazol

El metronidazol es un antimicrobiano que se emplea en infecciones causadas por bacterias anaeróbicas y protozoos.

Las complicaciones neurológicas más frecuentes son leves y consisten en mareo, cefalea, confusión, vértigo e insomnio (2). Sin embargo, también se han descrito raramente trastornos graves como la encefalopatía y la neuropatía periférica, especialmente con dosis superiores a 2 g/día durante períodos prolongados, y en aquellos pacientes con mal estado nutricional y enfermedades crónicas, que pueden hacer que sean más susceptibles a la toxicidad (17).

Se ha observado que >90% de los pacientes que presentan neurotoxicidad por me-

tronidazol logran una resolución completa o casi completa de los síntomas en 14 días, una vez retirado el fármaco. Sin embargo, en los casos con neuropatía el pronóstico puede ser menos favorable, y únicamente un tercio de los pacientes alcanzan una recuperación completa (18).

El mecanismo de la toxicidad neurológica inducida por el metronidazol no está del todo definido, pero se ha propuesto la toxicidad mitocondrial como uno de ellos. Se ha demostrado que el metronidazol dificulta la síntesis del ADN mitocondrial y la fosforilación oxidativa, lo que provoca estrés oxidativo y daño neuronal. Además, los metabolitos del metronidazol pueden afectar directamente a las células neuronales, contribuyendo a la neuropatía y encefalopatía (18).

Glucopéptidos

La neurotoxicidad asociada con los glucopéptidos puede manifestarse de diferentes formas, entre ellas ototoxicidad, efectos sobre el SNC, y reacciones de hipersensibilidad que pueden desencadenar respuestas inflamatorias sistémicas, llevando a complicaciones neurológicas. La mayoría de los casos se asocian a la vancomicina.

Entre las etiologías propuestas para la ototoxicidad por vancomicina, se encuentran la producción de un daño directo del fármaco a la rama auditiva del octavo par craneal (2), o la pérdida de células sensoriales cocleares a consecuencia del estrés oxidativo (19). Se han descrito casos de pérdida auditiva asociados a vancomicina transitorios, pero también permanentes. Los factores de riesgo para dicha pérdida auditiva son: edad avanzada, dosis altas, uso concomitantemente de otros fármacos ototóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos), deterioro renal o discapacidad auditiva preexistente (2).

La ototoxicidad por teicoplanina también se ha descrito, pero no es frecuente. Además, los datos disponibles actualmente sugieren que los lipoglucopéptidos de segunda generación, dalbavancina y oritavancina, no se asocian con pérdida auditiva (2,3).

En relación con los efectos sobre el SNC, la vancomicina se ha asociado con confusión y mareos, sobre todo cuando se administran dosis elevadas o si existe insuficiencia renal concomitante.

Además, las reacciones de hipersensibilidad comúnmente asociadas a los glucopéptidos, como el síndrome del hombre rojo, pueden complicar su neurotoxicidad al precipitar respuestas inflamatorias generalizadas en el SNC (3).

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos, tales como gentamicina, tobramicina y amikacina, se asocian con una importante neurotoxicidad, en forma de ototoxicidad, bloqueo neuromuscular y, en menor medida, toxicidad sobre el SNC.

La ototoxicidad, que en ocasiones es irreversible, afecta al sistema coclear y vestibular. Las alteraciones auditivas son consecuencia de la destrucción de las células ciliadas externas del órgano de Corti y las vestibulares son expresión de las lesiones causadas en las células ciliadas de la cúpula de las crestas ampulares situadas en los conductos semicirculares (20). La pérdida auditiva puede ocurrir en un 20-63% de los pacientes tratados con aminoglucósidos durante muchos días (2). La toxicidad vestibular suele seguir un curso paralelo a la auditiva y se manifiesta por vértigo, náuseas, mareo y nistagmo. Se han asociado a una mayor ototoxicidad la duración del tratamiento mayor de 8 días, la dosis acumulativa, la dosis diaria total, los niveles séricos, el tratamiento con diuréticos, el tratamiento previo con aminoglucósidos y la edad avanzada (20).

El bloqueo neuromuscular, aunque poco frecuente, suele ser grave y en ocasiones fatal. Se manifiesta como debilidad de la musculatura respiratoria, parálisis flácida y midriasis. Ocurre asociado a enfermedades o fármacos que interfieren con la transmisión neuromuscular. Los factores que aumentan el riesgo son: insuficiencia renal, administración intravenosa rápida, y tratamiento concomitante con anestésicos o sulfato de magnesio (3).

Aunque con menor frecuencia, los aminoglucósidos pueden producir toxicidad en el SNC, especialmente con dosis altas o tratamientos prolongados. Las manifestaciones incluyen convulsiones, encefalopatía y alteraciones del estado mental. especialmente en pacientes con patología subyacente del SNC o insuficiencia renal (3).

Polimixinas

Hay 5 tipos diferentes de polimixinas (A-E), de las cuales sólo la polimixina B y la colistina (polimixina E) tienen uso en la práctica clínica. La neurotoxicidad puede cursar con polineuropatía, parestesias, diplopía, párpados caídos, ataxia, convulsiones y debilidad muscular (3,20). La manifestación más grave es el bloqueo neuromuscular, que oscila entre la debilidad y la apnea por afectación de la musculatura respiratoria, aunque no hay casos de apnea descritos desde hace más de 15 años, probablemente por las nuevas formas farmacéuticas y de dosificación (21).

La neurotoxicidad es dependiente de la dosis y reversible tras retirar el fármaco. Entre los factores de riesgo se incluyen la insuficiencia renal, el tratamiento concomitante con sedantes, corticoides, relajantes musculares o curarizantes.

Dos mecanismos explican la neurotoxicidad de la colistina. Uno implica la acción pre-sináptica del fármaco, que impide la liberación de la acetilcolina en el espacio sináptico. El otro se debe a una disfunción mitocondrial en las células neuronales y la acumulación de especies reactivas de oxígeno. Esto, a su vez, es la causa del estrés oxidativo y de un mayor daño nervioso (2).

Conclusiones:

La neurotoxicidad por antibióticos se observa principalmente tras el uso de beta-lactámicos y fluoroquinolonas. Los beta-lactámicos (especialmente cefalosporinas y carbapenémicos) están estrechamente relacionados con convulsiones, encefalopatía y alteraciones en el EEG. Las fluoroquinolonas y macrólidos pueden causar psicosis e insomnio. El linezolid está relacionado con neuropatía óptica y síndrome serotoninérgico, mientras que los aminoglucósidos y glucopéptidos se asocian principalmente con ototoxicidad.

Tabla 1. Reacciones adversas neurológicas de los diferentes grupos de antibióticos.

Clase de antibióticos		Neurotoxicidad
Beta-lactámicos	Penicilinas	Confusión, mioclonía, convulsiones, encefalopatía, estatus epiléptico no convulsivo
	Cefalosporinas	Alteraciones en EEG, convulsiones, delirio, encefalopatía
	Carbapenémicos	Cefalea, encefalopatía, convulsiones (especialmente imipenem)
	Monobactámicos: aztreonam	Casos raros de convulsiones
Fluoroquinolonas		Convulsiones, neuropatía periférica, delirio, psicosis, insomnio
Macrólidos		Desorientación, psicosis, alucinaciones, ototoxicidad
Oxazolidinonas		Neuropatía óptica y periférica, síndrome serotoninérgico
Metronidazol		Mareo, cefalea, confusión, encefalopatía (raro), neuropatía periférica (raro)
Glucopéptidos		Ototoxicidad, mareo
Aminoglucósidos		Ototoxicidad, bloqueo neuromuscular, convulsiones, encefalopatía y alteraciones del estado mental
Polimixinas		Convulsiones, parestesias, debilidad muscular, bloqueo neuromuscular

*Adaptada de Radkowski P et al. (3)

Referencias:

1. Urakami T, Matono T. Management of antibiotic adverse events. *J Infect Chemother*. 2025;31(7):102735. doi: 10.1016/j.jiac.2025.102735

2. Hurkacz M, Dobrek L, Wiela-Hojeńska A. Antibiotics and the Nervous System-Which Face of Antibiotic Therapy Is Real, Dr. Jekyll (Neurotoxicity) or Mr. Hyde (Neuroprotection)? *Molecules*. 2021;26(24):7456. doi: 10.3390/molecules26247456

3. Radkowski P, Oszytko J, Sobolewski K, Trachte F, Onichimowski D, Majewska M. The Effect of Antibiotics on the Nervous System: Importance for Anesthesiology and Intensive Care. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(6):622. doi: 10.3390/antibiotics14060622

4. Cattaneo D, Bavaro DF, Bartoletti M. Potential Role of Therapeutic Drug Monitoring in Preventing Antibiotic-Induced Neuropsychiatric Disorders: A Narrative Review. *Ther Drug Monit*. 2025;47(4):466-474. doi: 10.1097/FTD.0000000000001343

5. Althubayani AA, Canto S, Pham H, Holger DJ, Rey J. Antibiotic-induced neuropsychiatric toxicity: epidemiology, mechanisms and management strategies - a narrative literature review. *Drugs Context*. 2024;13:2024-3-3. doi: 10.7573/dic.2024-3-3

6. Armstrong T, Fenn SJ, Hardie KR. JMM Profile: Carbapenems: a broad-spectrum antibiotic. *J Med Microbiol*. 2021 Dec;70(12):001462. doi: 10.1099/jmm.0.001462

7. Cannon JP, Lee TA, Clark NM, Setlak P, Grim SA. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2043-55 doi: 10.1093/jac/dku111

8. Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products - referral | European Medicines Agency (EMA)

9. Scavone C, Mascolo A, Ruggiero R, et al. Quinolones-Induced Musculoskeletal, Neurological, and Psychiatric ADRs: A Pharmacovigilance Study Based on Data From the Italian Spontaneous Reporting System. *Front Pharmacol*. 2020;11:428. doi:10.3389/fphar.2020.00428

10. Bangert MK, Hasbun R. Neurological and Psychiatric Adverse Effects of Antimicrobials. *CNS Drugs*. 2019;33(8):727-753. doi:10.1007/s40263-019-00649-9

11. Vanoverschelde A, Oosterloo BC, Ly NF, et al. Macrolide-associated ototoxicity: a cross-sectional and longitudinal study to assess the association of macrolide use with tinnitus and hearing loss. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(10):2708-2716. doi:10.1093/jac/dkab232

12. Toolan KJ, Fondriest J, Keenan K, Mizen T, Stosic M. Linezolid toxic optic neuropathy: A case report and review of visual prognosis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2023;32:101922 doi: 10.1016/j.ajoc.2023.101922

13. Brandariz-Núñez D, Hernández-Corredoira V, Guar-Prades E, García-Navarro B. Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases. *Neuropatía óptica asociada a linezolid: revisión sistemática de casos. Farm Hosp*. 2019;43(2):61-65. doi: 10.7399/fh.11133

14. Greenfield A, Deja E, Lee K, Sastry S, Rittmann B. Linezolid and tedizolid adverse effects: a review on serotonin syndrome, myelosuppression, neuropathies, and lactic acidosis. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2025;5(1):e20. doi: 10.1017/ash.2024.487

15. Kufel WD, Parsels KA, Blaine BE, Steele JM, Seabury RW, Asiago-Reddy EA. Real-world evaluation of linezolid-associated serotonin toxicity with and without concurrent serotonergic agents. *Int J Antimicrob Agents* 2023;62:106843. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106843

16. Elbarbry F, Moshirian N. Linezolid-associated serotonin toxicity: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2023;79:875-883. doi: 10.1007/s00228-023-03500-9

17. Agustín-Bandera V, Aguilar-García JA, Aparicio-Camberos J, Romero-Gómez C. Neurotoxicity induced by metronidazole. *Neurología (Engl Ed)*. 2020;35(9):655-657. doi: 10.1016/j.nrl.2019.08.001

18. Sahu P, Sharma N, Panda PK, Piliandia J. Metronidazole-induced encephalopathy and polyneuropathy. *BMJ Case Rep*. 2025;18(4):e264913. doi: 10.1136/bcr-2025-264913

19. Marissen J, Fortmann I, Humberg A, et al. Vancomycin-induced ototoxicity in very-low-birthweight infants. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(8):2291-2298. doi: 10.1093/jac/dkaa156

20. Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos [Aminoglycosides]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21(2):105-120. doi: 10.1016/s0213-005x(03)72893-6

21. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas [Aminoglycosides and polymyxins]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(3):178-188. doi: 10.1016/j.eimc.2009.02.001

Notas sobre medicamentos

Angioedema por interacción medicamentosa

EN la Unidad de Farmacovigilancia se ha recibido un caso grave de angioedema de origen medicamentoso.

Caso

Hombre de 77 años entre cuyos antecedentes médicos presenta varios factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes mellitus tipo 2), esteatosis hepática, diverticulosis de colon y adenocarcinoma prostático.

Tratamiento habitual: enalapril/hidroclorotiazida 20/12,5 mg c/24h; omeprazol 20 mg c/24h; empagliflozina 10 mg c/24h; metformina/sitagliptina 1000/50 mg c/12h; gemfibrozilo 900 mg c/24h; atorvastatina/ezetimiba 20/10 mg c/24h; betmiga 50 mg c/24h; Volutsa 6/0,4 mg c/24h y triptorelina semestral.

Acude al servicio de Urgencias tras notar sensación de hinchazón en lengua, sin otra clínica acompañante y sin que asocie un desencadenante claro. En Urgencias se objetiva edema de base de lengua que imposibilita visualizar faringe y dificultad para el habla. No estridor. No broncoespasmo, buena ventilación global bilateral. Valorado por Otorrinolaringología, se confirma edema de base lingual, pero con buen paso de aire a nivel supraglótico. Se realiza TAC cervical en el que se informa de gran edema lingual de predominio en dorso y cara anterior que sugiere angioedema.

Juicio diagnóstico: angioedema lingual por enalapril.

Se administra tratamiento con corticoides, antihistamínicos e icatibant con mejoría del cuadro y posteriormente se decide ingreso a cargo de Medicina Intensiva para vigilancia estrecha de evolución por si fuera necesario intubación orotraqueal. Durante su ingreso se continúa tratamiento con dexametasona y dexclorfeniramina con buena evolución, objetivándose desaparición del edema, sin compromiso a nivel respiratorio ni en la deglución.

Una vez se consigue reintroducir nutrición oral completa sin incidencias, se traslada a planta de Medicina Interna. Durante su

estancia en dicha planta, se continúa con pauta descendente de corticoides, tratamiento con antihistamínicos y es valorado por Alergología, que pone el cuadro en contexto de tratamiento conjunto con enalapril y sitagliptina.

Ante estabilidad clínica del paciente se decide dar de alta a domicilio modificando su tratamiento antihipertensivo.

Comentario

El angioedema se define como una inflamación subcutánea localizada y autolimitada. Puede presentarse de forma aislada, acompañado de urticaria o como componente de la anafilaxia [1].

La etiopatogenia del angioedema es el resultado de una pérdida en la integridad vascular, que produce como resultado una extravasación de líquido hacia los tejidos intersticiales.

A la hora de realizar la evaluación de un paciente con angioedema, resulta fundamental interesarse por el tratamiento farmacológico prescrito, ya que hay diversos fármacos que se asocian con esta entidad: antiinflamatorios no esteroideos, IECAs, antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) o estrógenos (se ha descrito que estos últimos pueden aumentar la frecuencia de los episodios en pacientes con un angioedema hereditario, aunque no serían causa de angioedema en pacientes sin este diagnóstico) [2].

En el caso concreto del angioedema inducido por IECAs, éste suele ir acompañado de niveles elevados de bradicinina, un péptido vasoactivo inflamatorio que provoca la vasodilatación de los vasos sanguíneos [3].

Además, en la literatura científica se han descrito cuadros de angioedema por IECAs exacerbados tras inicio de inhibidores de dimetilpeptidasa 4 (DPP-4), grupo de fármacos a los que pertenece sitagliptina, principio activo que este paciente tenía prescrito. Esto es así debido a que la enzima DPP-4 influye en el metabolismo de diferentes péptidos vasoactivos y particularmente sobre la bradicinina y la sustancia P. Al interferir en la degradación de estas cininas, la DPP-4 puede desencadenar angioedema a través de una mayor vasodilatación y un aumento de la permeabilidad capilar [4, 5].

En una publicación de Lepelley et al. [6] se muestran los resultados de un análisis de desproporcionalidad utilizando la base de datos de farmacovigilancia de la OMS (VigiBase); el uso concomitante de IECAs e inhi-

bidores de la DPP-4 aumentaba significativamente la OR de notificación de angioedema (ROR: 42,8; IC del 95 %: 36,9 - 49,5) en comparación con el ROR de los IECAs solos (ROR: 5,7; IC del 95 %: 5,6 - 5,8).

Conclusiones

En el diagnóstico diferencial del angioedema, debe valorarse la posibilidad de un origen medicamentoso del mismo.

Además, conviene recordar que en ocasiones estos episodios pueden verse exacerbados por el empleo concomitante de diferentes fármacos, como en el caso presentado (IECAs + inhibidores de DPP-4).

Ideas clave:

- Es fundamental revisar siempre el tratamiento habitual de los pacientes para identificar posibles causas farmacológicas de los signos y/o síntomas que presenta.
- Conviene recordar que algunas reacciones adversas pueden ser consecuencia de una interacción medicamentosa, por lo que es importante realizar una evaluación del tratamiento prescrito en su conjunto.
- Las sospechas de reacciones adversas entre fármaco-fármaco(s), fármaco-alimento, fármaco-sustancia, deben ser notificadas, indicando en la notificación que se sospecha de la existencia de una interacción.

Referencias

1. An overview of angioedema: Clinical features, diagnosis, and management. En UpToDate® - Drug information© 2025 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved
2. An overview of angioedema: Pathogenesis and causes. En UpToDate® - Drug information© 2025 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.
3. ACE inhibitor-induced angioedema. En UpToDate® - Drug information© 2025 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.
4. Sheikh A. Direct cardiovascular effects of glucagon like peptide-1. Diabetol Metab Syndr. 2013;5(1):47. Published 2013 Aug 29. doi:10.1186/1758-5996-5-47
5. Drug interactions. UpToDate® Lexidrug™; 2025. UpToDate, Inc.
6. Lepelley M, Khouri C, Lacroix C, Bouillet L. Angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-induced angioedema: A disproportionality analysis of the WHO pharmacovigilance database. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(7):2406-2408.e1. doi:10.1016/j.jaip.2020.03.015

Actualización de fichas técnicas por razones de seguridad: recomendaciones del PRAC

S EÑALES de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos. La lista completa se puede consultar en: [PRAC recommendations on safety signals | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://prac.europa.eu/prac/recommendations-on-safety-signals/)

Ciltacabtagén autoleucel - Enterocolitis inmunomediada/enteritis asociada a células inmunitarias efectoras con productos de linfocitos T del CAR	Los pacientes pueden desarrollar enterocolitis inmunomediada, que puede aparecer varios meses después de la perfusión de Carvykti®. Algunos casos pueden ser refractarios al tratamiento con corticosteroides, y puede ser pertinente tener en cuenta otras opciones de tratamiento. Se produjeron acontecimientos de perforación gastrointestinal, incluidos desenlaces mortales.
Brodalumab - pioderma gangrenoso	Se ha descrito como una reacción adversa de frecuencia no conocida.
Vortioxetina - Alucinaciones, no relacionadas con el síndrome serotoninérgico	Se ha descrito como una reacción adversa poco frecuente.
Vacuna contra la varicela (con virus vivos); vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubeola y la varicela (con virus vivos) - Nuevo aspecto del riesgo conocido de encefalitis	Se ha notificado encefalitis durante el uso poscomercialización de vacunas de virus vivos atenuados contra la varicela. En algunos casos se han observado desenlaces mortales, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.
Ciltacabtagén autoleucel; idecabtagén vicleucel; tisagenlecleucel - Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Se ha notificado la reactivación del virus John Cunningham (JC), causante de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en pacientes tratados con estos fármacos que también han recibido tratamiento previo con otros inmunosupresores. Se han notificado casos con desenlace mortal.
Osimertinib - Reactivación de la hepatitis B	El virus de la hepatitis B puede reactivarse en pacientes tratados con osimertinib y, en algunos casos, puede dar lugar a hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Los pacientes con serología positiva para el VHB deben vigilarse para detectar signos clínicos y analíticos de reactivación del VHB mientras reciben tratamiento.
Bosutinib - Vasculitis cutánea	Se ha descrito como una reacción adversa poco frecuente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Es importante notificar TODAS las sospechas de RAM que sean:	<ul style="list-style-type: none"> • RAM GRAVES* • RAM DESCONOCIDAS • RAM con VACUNAS Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS • RAM con MEDICAMENTOS nuevos o en seguimiento adicional, identificados con un triángulo negro invertido ▼
¿Cuándo se notifica?	En cuanto se sospeche una RAM, nunca hay que esperar a que la consideremos confirmada
¿Cómo notificar?	<p>Los profesionales que trabajan en Osakidetza pueden notificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A través del apartado "Alertas" de Osabide Global • Notificaciones RAM a través de Osabide Global • A través del formulario de notificación en la intranet de Osakidetza • A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS <p>Los profesionales que trabajan fuera de la red de Osakidetza pueden notificar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS <p>Ciudadanía A través del formulario electrónico de la web de la AEMPS</p>

*¿Qué se considera una RAM grave? Aquellas situaciones que provoquen la muerte, amenacen la vida del paciente, provoquen su hospitalización, o la prolonguen, ocasionen incapacidad laboral o escolar, induzcan defectos congénitos, o sean clínicamente relevantes

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la

Unidad de Farmacovigilancia



94 400 7070



94 400 7103



farmacovigilancia@osakidetza.eus

Comité Editorial:
Jon Iñaki Betolaza
Iñigo Aizpurua,
Jesús Fernández de Mendiola
Montserrat García
Rita Nogueiras
En la redacción de este Boletín ha colaborado Lidia Sánchez, residente de Farmacia Hospitalaria de la OSI Barrualde-Galdakao.

Depósito Legal BI-2154-07



EUSKO JAURLARITZA

OSASUN SAILA
Administrazio eta Finantzaketa
Sanitarioko Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza



GOBIERNO VASCO

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Administración y
Financiación Sanitarias
Dirección de farmacia