

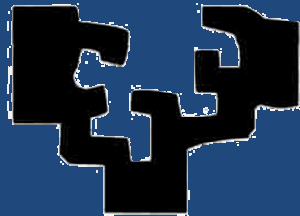
# Neurotoxicidad por fármacos. Aspectos clínicos y epidemiológicos

JF Martí Massó

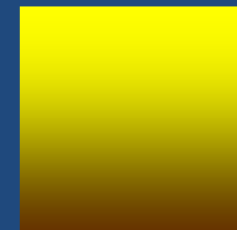
Servicio neurología. Hospital Donostia

Facultad medicina. UPV

eman,fa,zabal,zazu



Ilundain



# Neurotoxicidad. Neurología del trabajo

---

- Daño del sistema nervioso producido por una sustancia química o por agente físico
- Neurotoxicidad no es sinónimo de efecto adverso
- Neurotoxicidad por fármacos: citostáticos
- Aspectos laborales: toxicidad por agentes industriales, pesticidas, construcción de edificios, estrés

# Mecanismos

---

- Neurotoxicidad directa
- Indirecta: afectación de otros órganos y de forma secundaria al SN
- Factores predisponentes o que aumentan el riesgo

# Neurotoxicidad directa. Mecanismos

---

- Varios mecanismos, muchos no bien comprendidos:
  - Daño en la síntesis proteica
  - Metabolismo energético celular
    - Mitocondria
  - Trastornos canales iónicos: entrada calcio célula
  - NMDA, etc
- Importante conocerlos para la prevención y el tratamiento cuando es posible

# Factores predisponentes

---

- Predisposición genética
- Edad: ancianos más vulnerables
- Cerebros lesionados
- Embarazo: embriones- fetos
- Malos cumplimientos terapéuticos
- Enfermedades sistémicas que afectan riñón e hígado

# SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

---

- Barrera hematoencefálica
- Manifestaciones:
  - Encefalopatía tóxica con alteraciones nivel de conciencia: somnolencia, confusión, delirio, coma
  - Síntomas neuro-psiquiátricos: de la irritabilidad a la psicosis exógenas
  - Trastorno cerebeloso: ataxia- dismetría
  - Trastorno cognitivo
  - Convulsiones
  - Vértigo, ceguera
  - Muerte.

# Sistema nervioso periférico

---

- Neuropatías previas como factores predisponentes: diabetes, alcohol, fármacos
- Clínica: inicialmente neuropatía subclínica, sensitiva y tardíamente motora
- Generalmente axonales, posibles desmielinizantes
- Posibilidad de afectación s.n. autónomo

# El inicio de la “afición”

---

- Parkinsonismos

- Reserpina como antihipertensivo
- Cinarizina: antivertiginosos
- Flunarizina: antimigrañoso
- Deanxit (melitraceno-flupentixol): antidepresivo
- Sulpiride: en vértigo- trastornos gastrointestinales
- Otras benzamidas sustituidas:
  - Clebopride- metoclopramida: antieméticos
  - Veralipride: antisofoco-postmenopausico
  - Levosulpirida: molestias digestivas funcionales
  - Amisulpirida: “neuroléptico atípico”

# Otros fármacos que inducen o agravan un parkinsonismo

---

- Trimetazidina
- Amiodarona
- Los IRS: fluoxetina y citalopram
- Neurolépticos atípicos: no todos son iguales
  - Risperidona, olanzapina, ... claros inductores de PIF
  - Quetiapina y clozapina no provocan parkinsonismo

# Clinica, diagnóstico y tratamiento

---

- Clínica:
  - Habitualmente similar a cualquier paciente con EP
  - Síndrome parkinsoniano bilateral de aparición subaguda, con temblor de actitud junto con reposo
  - Temblor de mandíbula- disquinesia buco-lingual
  - Depresión
- Diagnóstico: suprimir el fármaco causal y ver evolución. ¿Siempre reversibles completamente?
- Tratamiento:
  - suprimir el fármaco causal
  - Si requiere por temblor o inestabilidad usar antiparkinsonianos

# DISQUINESIAS TARDÍAS

- Conjunto de movimientos anormales que aparecen tras la toma prolongada o incluso después de la supresión de fármacos antagonistas dopaminérgicos.
- A. DISQUINESIA-COREA TARDÍA:
  - Aparecen en el curso de tratamiento neuroléptico prolongado.
  - Generalmente aparece tras 1 o 2 años de tratamiento, pero puede ocurrir antes.
  - Más frecuente en mujeres y en personas mayores.
  - La fenitoína también puede potenciar este trastorno.
  - Tratamiento: Retirar fármaco causal. Tetrabenazina. Efectos secundarios: la depresión y el parkinsonismo.

# Disquinesias tardías

- Toma crónica de fármacos antidopaminérgicos
- Dificultad en recoger los datos en la historia
  - Tepazepan, dogmatil, ansium, deanxit, stugeron, flatoril, primperan, cleboril, agreal, pausedal, torecan, y muchos más



# DISQUINESIAS TARDÍAS

- B. DISTONÍA TARDÍA:
  - Poco frecuente.
  - Afecta principalmente a hombres jóvenes
  - Con frecuencia axial, peor pronóstico.



# Otras formas de disquinesia tardía

- C. ACATISIA TARDÍA:
  - Relacionada con toma de fármacos antidopaminérgicos pero puede verse también tras la supresión del mismo.
  - Problema frecuente en demencia- haloperidol, risperidona
  - Lamento continuo, pseudopolaquiruria, pseudoestreñimiento
  - Tratamiento: clozapina

# Otras formas de disquinesia tardía

- D. TOURETTISMO TARDÍO:
  - Ha habido casos, tras la exposición crónica a neurolépticos
- E. MIOCLONÍAS TARDÍAS:
  - Posible tras la supresión de neurolépticos. Generalmente se acompaña de otros efectos secundarios de los neurolépticos.
- F. TEMBLOR TARDÍO:
  - Puede aparecer tras tratamiento crónico con neurolépticos, agravado tras la retirada de los mismos.

# Temblor

- Un problema “menor”
- Una gran lista: valproico, litio, amiodarona, los betaestimulantes, algunos triciclicos, IRS,
- Agravan el temblor esencial
- Algunos casos problemas de diagnóstico con parkinsonismo
- ¿Cuándo suprimirlos?
  - Valorar eficacia y necesidad del fármaco, respecto a la incapacidad que induce el temblor



# MIOCLONIAS

- Antidepresivos tricíclicos
- Levodopa, amantadine, agonistas dopaminérgicos
- Neurolépticos
- Litio
- Antiepilépticos. Gabapentina pregabalina,
- Antineoplásicos: prednimustina,
- AINES: diclofenaco
- Muchos fármacos en determinadas personas
- Tóxicos: metales: bismuto, mercurio - cloruro metilo- etc
- Empeoramiento de la encefalopatía hepática



# Trastorno de la marcha

- Cada vez más frecuente
- Difícil de evaluar en pacientes ancianos con problemas de la marcha previos
- Todos los sedantes y antidopaminérgicos. Los IRS no son todos igual de sedantes
- **Omeprazol- benzodiacepina**
  - **No claro con pantoprazol**

# ALTERACIONES VASCULARES CEREBRALES

- Aparentemente pocos casos de ictus son debido a toma de medicamento
- Mecanismos muy diversos
  - Arritmias cardiacas: neurolépticos, antidepresivos, antiparkinsonianos, descongestionantes nasales
  - Hemorragia cerebral: anticoagulantes, fibrinolíticos, antiagregantes
  - Hipotensión: “adalat sublingual”
  - Hipertensión arterial
  - Alteraciones hemorreológicas: IG i.v.
  - Vasculitis cerebral: anfetaminas,
  - Vasoespasmo
  - Enfermedad tromboembólica

# Enfermo 1

---

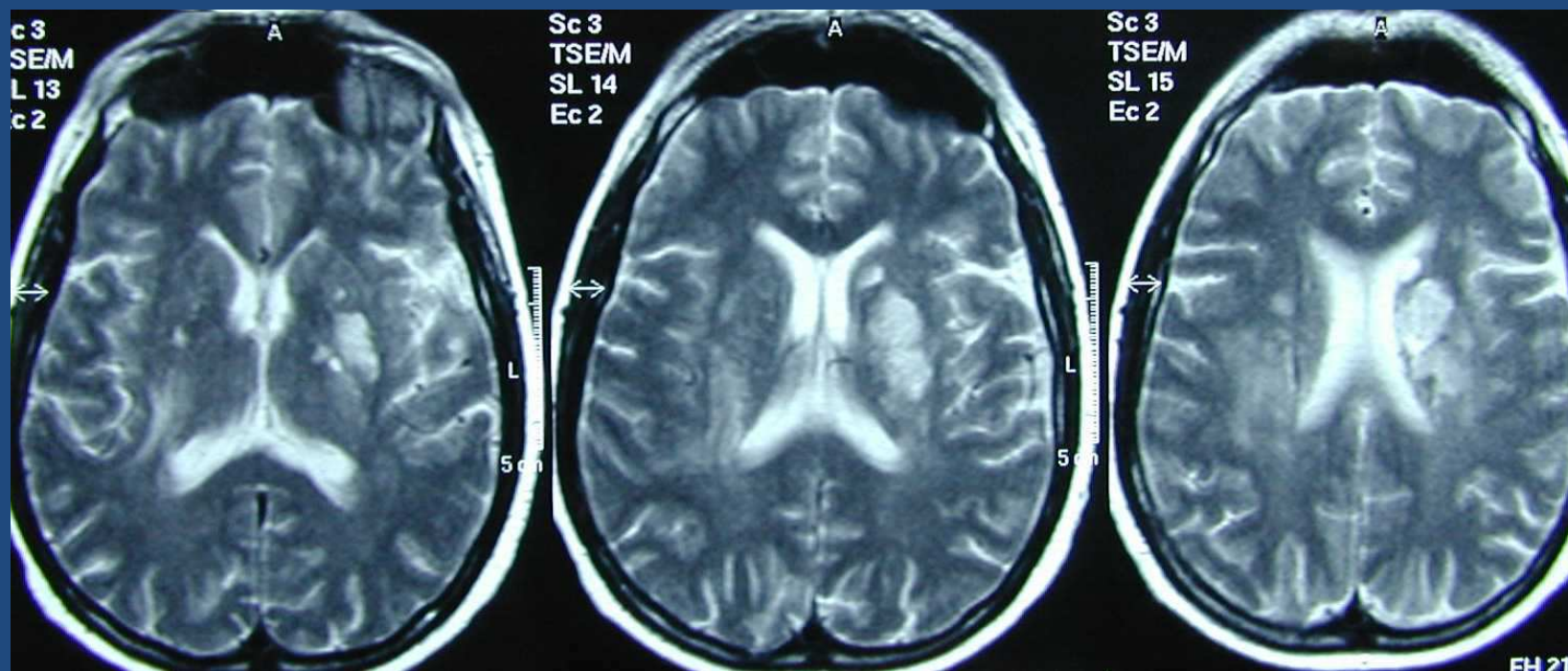
- Varón de 39 años
- En 1993: disgerminoma multicéntrico pineal-supraselar
  - Qt de inducción con etoposido y cisplatino
  - Rt craneal total: 54Gy
  - Remisión total en 1 año.
    - Panhipopituitarismo secundario
  - Fumador. Hipercolesterolemia.
  - Toma speed con frecuencia semanal en el último año.

# Enfermo 1

---

- Toma una dosis de speed la noche antes
- Crisis tónico-clónica generalizada. Sintomatología postcrítica:
  - Trastorno del lenguaje: articulación alterada y evocación
  - Hemiparesia derecha
- TAC craneal inicial normal

# RM T2



# Enfermo 1

---

- Drogas de abuso: positivo para anfetaminas
- Hipercolesterolemia. Hiponatremia. Panhipopituitarismo.
- Resto de estudio básico y para ictus en paciente joven: negativo.
- Eco-doppler TSA: placas fibroadiposas , sin estenosis
- Evolución: leve disartria residual
  
- Dos años más tarde nuevo ictus con nueva toma de speed.

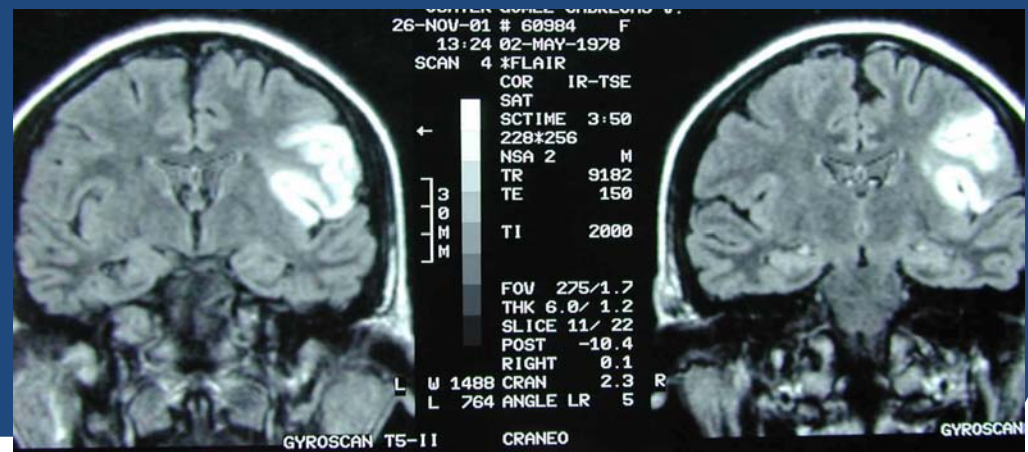
# Enfermo 2

---

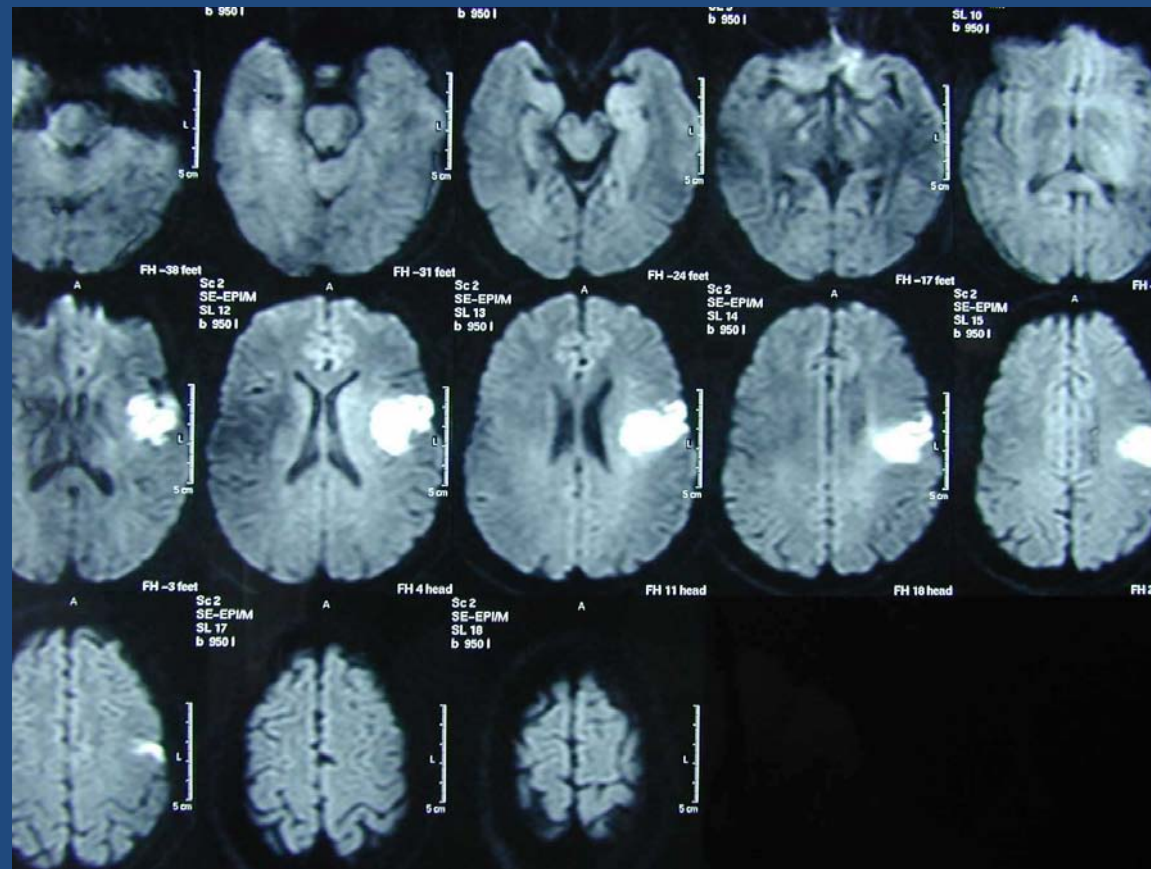
- Mujer de 23 años
- 1992. Enf. de Hodgkin
  - Qt: ABVD
  - Rt :supra-diafragmática (axila y cuello) 3600 Rd.
  - Cuello izdo y mediastino 4600 Rd.
  - Infradiafragmática: 3600 Rd

# Enfermo 2. Clínica

- Inhalación por la noche de cocaína por segunda vez en su vida
- Afasia de instauración ictal al despertarse
  - Evoca mal y repite mal. Comprende y articula bien.
  - Lectura con alguna paralexias
  - Escritura alterada con paragrafias



# Paciente 2. RM difusión



# Enfermo 2

---

- Eco-doppler TSA: normal
- Rx tórax: ligera fibrosis mediastínica superior
- Resto de estudio básico para ictus en paciente joven: negativo
- Evolución: curada sin secuelas
- Tratamiento: no medicación

# “El viagra da mucha marcha”

## HEMIBALISM DUE TO SUBTHALAMIC HAEMATOMA ASSOCIATED TO SILDENAFIL USE



- Hemiballism due to sildenafil use
- Itxaso Martí, MD and J. F. Martí Massó, MD PhD
- A 62-year-old man with hypertension was admitted with sudden brisk movements of the left limbs. He recently had taken 50 mg of sildenafil and had sexual intercourse with his wife.
- The admission blood pressure was 160/85 mm Hg. CT imaging revealed a small hemorrhage in the right subthalamic-thalamic region ([figure](#)). The patient was treated with tetrabenazine, 200 mg/day, for <1 month; abnormal movement decreased progressively (see video clip on the *Neurology* Web site).

# CEFALEAS

- Reacción inespecífica al tratamiento
  - Fármacos vasodilatadores
    - Nitritos
    - Calcioantagonistas
  - Indometacina (AINE)
  - Muchos medicamentos
- Hipertensión endocraneal por fármacos:
  - Vitamina A
  - Antiinflamatorios: Ibuprofeno
  - Vacunas (reacción transitoria)
  - Gammaglobulinas (p.e. en tratamiento de Guillain-Barré)

# CEFALEAS

- Cefalea crónica diaria: cefalea con abuso de medicamentos
  - **Cafeína**
  - Ergóticos
  - Asociación de antimigrañosos: Cafergot y Hemicraneal
  - Cafiaspirina
  - Paracetamol, aspirina, dipironas
  - Triptanes: Sumatriptán, zolmitriptan....

# FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL OLORES Y EL SABOR

Trastorno poco grave pero frecuente.

Un enfermo con trastorno del olfato o del sabor hay que sospechar que hay un fármaco causal.

Afecta de forma indirecta el apetito

- **Alteraciones farmacológicas**
- **Anestésicos locales**
  - benzocaína disgeusia
  - lidocaína disgeusia
  - procaína disgeusia
- **Fármacos anorexígenos**
  - anfetaminas disgeusia, hiposmia
  - fenfluramina disgeusia
  - mazindol disgeusia
  - Fenmetrazina disgeusia
- **Antiasmáticos**
  - flunisolide disgeusia, hipogeusia  
hiposmia
- **Antihistamínicos**
  - terfenadina disgeusia
  - loratadine disgeusia
  - prometazina hipogeusia, hiposmia
- **Agentes antintimicrobianos**
  - **Antifúngicos**
    - griseofulvina disgeusia
    - terbinafina hipogeusia, sabor metálico

# FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL OLORES Y EL SABOR

- Antiprotozoarios
  - -metronidazol           sabor metálico, hipogeusia
  - pentamidina           hiposmia, sabor metálico, hipogeusia
- Antivirales
  - didanosina           disgeusia
  - foscarnet           disgeusia
  - idoxuridina           disgeusia
  - interferon-alfa       fantogeusia, anosmia
  - zalcitabina           distorsión del gusto
  - zidovudina           disgeusia
- Anthelmínticos
  - levamisole           alteración del gusto
- Cefalosporinas
  - cefacetil           hipogeusia
  - cefadroxil           disgeusia
  - cefamandol           disgeusia
  - cefpodoxime       disgeusia
  - cefalexina           disgeusia
- Chlorhexidina lavar boca           hiposmia, disgeusia

# FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL OLORES Y EL SABOR

- **Penicilinas**
  - ampicilina hipogeusia
  - penicilina hipogeusia procaína
  - piperacilina hipogeusia
- **Quinolonas**
  - enoxacino fantogeusia
  - ofloxacino distorsión del gusto y olfato
- **Tetraciclinas**
  - minociclina disgeusia
- **Antineoplásicos**
  - bleomicina hipogeusia
  - doxorubicina hipogeusia
  - 5-fluouracilo fantogeusia amarga
  - galio disgeusia
  - interleuquina-2 hipogeusia, hiposmia
  - metotrexate hipogeusia
  - vincristina hipogeusia
- **Antirreumáticos**
  - oro hipogeusia, fantogeusia
  - penicilamina hipogeusia, disgeusia

# FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL OLORES Y EL SABOR

- **Agentes antitabaco**
  - nicotina polacrilex disgeusia
- **Fármacos cardiovasculares**
  - inhibidores de ACE
    - captopril fantogeusia dulce y salada, hipogeusia
    - enalapril hipogeusia, disgeusia
    - fosinopril hipogeusia, disgeusia
    - lisinopril hipogeusia, disgeusia
  - Inhibidores de los canales del calcio
    - amlodipino disgeusia, disosmia
    - nifedipino disosmia, hipogeusia
    - diltiazem hipogeusia
  - Diuréticos
    - acetazolamida disgeusia
    - amiloride hipogeusia
    - ácido etacrínico hipogeusia
    - metolazona fantogeusia amarga
    - Triamterene hipogeusia

# FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL OLORES Y EL SABOR

- **Antiarrítmicos**
  - amiodarona gusto y olfato anormal
  - flecainida disgeusia, gusto alterado
  - moricizina fantogeusia amarga
  - procainamida fantogeusia amarga
- **Antihiperlipemiantes**
  - colestiramina hiposmia
  - gemfibrozilo hiposmia
  - lovastatina hiposmia
  - pravastatina hiposmia
- **Otros agentes**
  - diazóxido hipogeusia
  - dinitrato de isosorbide fantogeusia amarga
  - labetalol disgeusia
  - nitroglicerina hipogeusia
  - fenindiona disgeusia
  - nitrato de plata tópico (crónico) hipogeusia, anosmia

# FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL OLORES Y EL SABOR

- **Fármacos para alteraciones endocrinas**

- Antitiroideos

- carbamazol hipogeusia, hiposmia
- metimazol hipogeusia

- Antihiperglucemiantes

- tolbutamida alteraciones del gusto
- glipizida alteraciones del gusto severas

- Antihipoglucemiantes

- diazóxido pérdida de gusto
- glucocorticoides hipogeusia, hiposmia

- **Fármacos para alteraciones gastrointestinales**

- famotidina disgeusia
- granisetron (antiemético) disgeusia
- escopolamina (antiespasmódico) hiposmia, hipogeusia

- **Fármacos para alteraciones neurológicas**

- Antiparkinsonianos
- bromocriptina fantosmia
- levodopa disosmia, hipogeusia, disgeusia
- pergolide disgeusia

# FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL OLORES Y EL SABOR

- Antiepilépticos
  - Carbamazepina ageusia, fantogeusia  
amarga felbamato  
disgeusia
- Antimigrañosos
  - sumatriptán alteraciones del  
gusto y el olfato
- Relajantes musculares
  - baclofén hipogeusia
  - ciclobenzaprina ageusia
- **Descongestionantes nasales**
  - oximetazolina hiposmia
  - fenilefrina hiposmia
  - pseudoefedrina disgeusia
- **Anti-inflamatorios no esteroideos**
  - aspirina hipogeusia,  
disgeusia
  - diclofenaco alteraciones del gusto
  - etodolaco disgeusia

# FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL OLORES Y EL SABOR

- flurbiprofenocambio de gusto, disosmia
- ibuprofeno hipogeusia
- indometacina hipogeusia
- nabumetona alteraciones del gusto
- fenilbutazona hipogeusia
- piroxicam alteración del gusto
- sulindac sabor metálico  
amargo
- **Fármacos psicotrópicos**
  - Ansiolíticos/hipnóticos
    - alprazolam hipogeusia
    - estazolam disgeusia
    - flurazepam disgeusia
    - oxazepam hipogeusia
    - zolpidem disgeusia
  - Antidepresivos
    - amitriptilina hipogeusia
    - bupropion disgeusia

# FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL OLOR Y EL SABOR

- clomipramina           disgeusia
  - desipramina           disgeusia
  - imipramina            hipogeusia
  - paroxetina disgeusia
  - sertralina disgeusia
  - trazodona fantogeusia
- **Antipsicóticos**
    - flufenazina  
  fantogeusia
    - risperidona  
  fantogeusia amarga
    - litio            disgeusia, sabor metálico
  - **Retinoides**
    - etidronato    hipogeusia
    - etretinato    disgeusia

## CRISIS EPILÉPTICAS FAVORECIDAS O DESENCADENADAS POR MEDICAMENTOS

- Es raro que aparezca en un paciente previamente sano, pero cobra una vital importancia en pacientes con algún factor de riesgo.
- **FACTORES DE RIESGO:**
  - Factores dependientes del fármaco
  - Factores dependientes del paciente:
- **Paciente con E. Alzheimer con varios fármacos (IACs, Neurolépticos, memantina, IRS ), posible ictus previo, que sufre una crisis**

## FÁRMACOS ASOCIADOS CON CRISIS

- Antibióticos: quinolonas (cipro, norfloxacino), betalactámicos (imipenem, meropenem)
- Betaestimulantes
- Neurolépticos
- Tricíclicos- otros antidepresivos
- Fármacos para la demencia
- Alcohol- disolvente en jarabes
  
- Drogas: cocaína, anfetaminas, marihuana

# SÍNCOPES

- Mecanismo:
  - Hipotensión ortostática:
    - Antihipertensivos, diuréticos
  - Arritmias cardíacas: betabloqueantes, IACs
  - isquemia cerebro-vascular
  
- Paciente con demencia con cuerpos de Lewy

# DELIRIUM INDUCIDO POR FÁRMACOS

- **FACTORES DE RIESGO:**

- Edad avanzada
- Daño cerebral
- Demencia- especialmente la demencia con cuerpos de Lewy
- Alteraciones psiquiátricas
- Adicción a drogas o alcohol
- Polifarmacia
- Enfermedades sistémicas severas: fiebre o infección.
- Bajo nivel de albúmina en suero
- Cirugía e inmovilización
- Estrés
- Hiper o hipoestimulación sensorial

## FÁRMACOS ASOCIADOS CON DELIRIUM

- 
- Antiparkinsonianos :  
amantadine>selegilina>agonistas>levodopa
- Anticolinérgicos
- Mórnicos
- Antimicrobianos
- Fármacos cardiovasculares
  
- Supresión de fármacos sedantes, especialmente benzodiazepinas.

# TRASTORNOS DE MEMORIA POR FÁRMACOS

- Alcohol
- Anestesia: flutano y ketamina
- Antineoplásicos
  - citoquinas
  - Quimioterapia intratecal
- Anticolinérgicos
- Antidepresivos
- Antiepilépticos
- Antiparkinsonianos
- Benzodiazepinas
  - alprazolam
  - clorazepato
  - lorazepam
  - diazepam
  - **triazolam**
- Beta-bloqueantes y similares
  - atenolol
  - propafenona

## POLINEUROPATÍA AGRAVADA O INDUCIDA POR FÁRMACOS

- QUIMIOTERÁPICOS:
  - Alcaloides de la Vinca: Vinblastina y Vincristina
  - Cisplatino
  - Derivados del Taxol.
- NITROFURANTOÍNA: Se utiliza solo para infecciones urinarias y debido a sus efectos adversos, nunca es de primera elección
- METRONIDAZOL: habitualmente sensitiva- dolorosa.
- AMIODARONA
- ANTIEPILÉPTICOS

## MIOPATÍAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS

- Normalmente son cuadros de debilidad proximal.
  - CORTICOIDES (La prednisona y metilprednisolona menos)
  - HIPOCOLESTEREMIANTES
    - Normalmente dan mialgias subclínicas y aumento de CPK.
    - A veces: miopatía clínica.
  - INMUNOSUPRESORES: Ciclosporina.

# Enfermedades neurológicas autoinmunes

- Esclerosis múltiple
- Neuropatías autoinmunes
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Polineuropatía desmielinizante crónica
  - Neuropatía multifocal motora con bloqueos de conducción.
- Miastenia gravis
- Polimiositis-dermatomiositis
- Síndromes paraneoplásicos

# Opciones terapéuticas

- Tratamiento inmunomodulador a corto plazo
  - Plasmaféresis
  - IgIV
- Tratamiento inmunomodulador a largo plazo
  - Corticoides
  - Inmunosupresores: Azatioprina, Interferones, ciclofosfamida, Ciclosporina A
  - Nuevos fármacos
    - Micofenolato
    - Tacrolimus
    - Mitoxantrona
    - Rituximab
    - Natalizumab
    - Infliximab

# Inmunoglobulinas IV

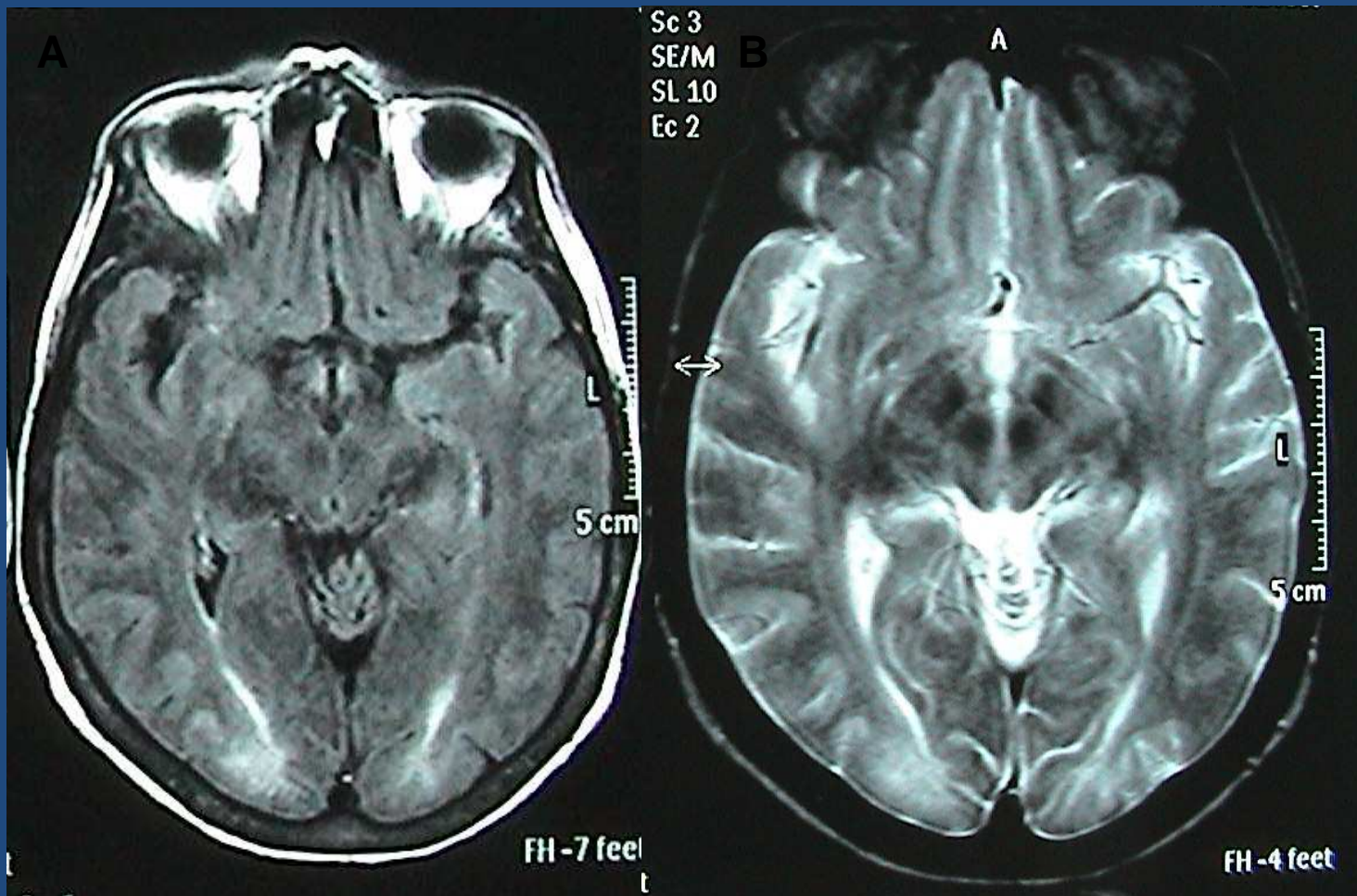
## Efectos secundarios

- Cefalea: AINEs
- Escalofríos, mialgia, molestias torácicas: bajar velocidad de infusión
- Fatiga, fiebre, náuseas
- Reacción cutánea
- Meningitis aséptica
- Reacción anafiláctica grave: déficit IgA
- Necrosis tubular
- Trombo-embolismos
- Tromboflebitis superficial

# Tacrolimus: leucoencefalopatía aguda posterior reversible

- Mujer 47 años.  
Trasplante hepático 3 meses antes. Tacrolimus niveles de 24
- Convulsiones, cefaleas, vómitos y trastornos visuales
- Normaliza tras retirada de Tacrolimus





# Neuropatías inducidas por Rituximab

- Mujer 43 a. AR. Sjögren. Rituximab cada dos meses desde hace 2 años
- Multineuritis motora de 4 meses de evolución progresiva. Inicio como una neuralgia amiotrófica derecha, luego ambos brazos, pérdida de fuerza en pierna y pie izquierdo
- EMG-ENG: neuropatía desmielinizante motora
- No mejoría espontánea tras retirada.
- Ig IV: Recuperación completa

## Conclusión

- Procure conocer los posibles efectos secundarios de los fármacos que recete
- Determinados síndromes neurológicos pueden ser secundarios a toma de medicamentos
- Los ancianos, los polimedicados son más frágiles a los efectos adversos
- ¡Evite los fármacos que no estén claramente indicados!