

de farmacovigilancia

CONVULSIONES POR FÁRMACOS

Una convulsión es un fenómeno paroxístico producido por descargas anormales, excesivas o actividad neuronal sincrónica en el cerebro. Entre el 5 y el 10% de la población tendrá al menos una convulsión durante su vida.

Epilepsia describe un trastorno en el que una persona tiene convulsiones o crisis recurrentes debido a un proceso crónico subyacente. Esta definición implica que una persona que ha sufrido una sola convulsión o convulsiones recurrentes debidas a factores corregibles o evitables, no tiene necesariamente epilepsia. El término epilepsia hace referencia a un fenómeno clínico más que a una sola enfermedad, puesto que existen muchas formas y causas de epilepsia. Su prevalencia es bastante más baja, situándose en torno al 0.3-0.5% de la población. Por ello, aunque a menudo se utilizan ambos términos indistintamente, es preciso aclarar que el término más adecuado para las situaciones que se contemplan en esta

revisión es el de convulsiones, dado que nos centramos únicamente en aquellos casos que son secundarios a medicamentos (1).

Las manifestaciones clínicas de las convulsiones pueden incluir alteraciones del nivel de conciencia, motoras, sensitivas, conductuales y de la función autonómica (2).

Las convulsiones son un motivo frecuente de ingreso en el hospital. La causa más frecuente es la epilepsia, pero diversos factores pueden contribuir a su aparición tanto en pacientes epilépticos como no epilépticos (enfermedad vascular cerebral, anomalías cerebrales, trastornos electrolíticos, fracaso orgánico, y el uso de fármacos o su retirada). Su evaluación suele ser complicada, porque las convulsiones pueden ser debidas al tratamiento farmacológico o a la enfermedad de base (3). En la tabla 1 se incluyen los principales grupos de fármacos que pueden producir convulsiones o disminución del umbral convulsivo (2-4).

Tabla 1. Fármacos que pueden producir convulsiones o disminuir el umbral convulsivo (2-4)

<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos y litio - antidepresivos tricíclicos - IMAO - nuevos antidepresivos: ISRS, venlafaxina, bupropion - sales de litio • Antipsicóticos: - clásicos: fenotiacinas (clorpromazina), butirofenonas (haloperidol) - atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina) • Antiepilépticos - carbamazepina; benzodiazepinas (p.e. diazepam) tras retirada después de tratamiento crónico Estimulantes del SNC: teofilina, aminofilina, cocaína, anfetaminas • Anestésicos: - generales: enflurano, isoflurano, sevoflurano, ketamina, etomidato, propofol, alfentanilo, sufentanilo, - locales: lidocaína, bupivacaina, ropivacaina 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, quinolonas • Antituberculosos: isoniacida • Antipalúdicos: cloroquina, mefloquina • Antivíricos y antiretrovirales • Inmunosupresores: ciclosporina, azatioprina • Vacunas • Interacciones plantas medicinales con antiepilépticos • Analgésicos opiáceos: petidina, morfina, tramadol, codeína, fentanilo • Antiinflamatorios: ácido mefenámico, indometacina, diclofenaco, ácido acetilsalicílico • Anticolinérgicos: oxibutinina, escopolamina • Inhibidores de la colinesterasa: (donepezilo, galantamina, rivastigmina) • Antihistamínicos H1 (clorfenamina, difenhidramina, hidroxicina) • Antiarrítmicos: lidocaína, mexiletina, disopiramida, quinidina, propranolol
--	--

SNC: Sistema nervioso central; IMAO: Inhibidores de la Monoamino oxidasa; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Espontánea de Reacciones adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. Manuel Siurot, s/n H.U. Virgen del Rocío. 41013 Sevilla. Tfno. Y fax: 955 013 176. Email: caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso

Cabe señalar que las personas de edad avanzada tienen más riesgo de sufrir una convulsión relacionada con un fármaco. Se ha relacionado con una sensibilidad neuronal aumentada, que puede coexistir con una disfunción del sistema nervioso debida sobre todo a la isquemia cerebral. La eliminación reducida es una de las alteraciones que pueden contribuir a aumentar el riesgo. Es preciso recordar que la polimedicación frecuente da lugar a interacciones farmacológicas con consecuencias graves (3).

Mecanismos

Los fármacos pueden causar convulsiones por efecto directo o indirecto. Los que las producen por efecto directo, pueden hacerlo a concentraciones terapéuticas o sólo a concentraciones tóxicas, según el fármaco. Otros las pueden provocar de manera indirecta al reducir la eficacia de los fármacos antiepilépticos en pacientes tratados por convulsiones, o bien como consecuencia de efectos metabólicos como una hipoglucemia o una hiponatremia. Otros efectos adversos, como la hipoxia, la arritmia o el edema cerebral se pueden manifestar también en forma de convulsiones.

Los mecanismos fisiológicos exactos no son del todo conocidos, porque se combinan muchos factores, como la insuficiencia renal o hepática, anomalías estructurales del SNC, enfermedades médicas concomitantes, o la polimedicación. En algunos estudios en animales de experimentación se han implicado mecanismos neurofisiológicos, como el antagonismo de la adenosina (que podría explicar el riesgo epileptógeno de la teofilina), el antagonismo del receptor del GABA (ácido gamma-aminobutírico), la disminución de las concentraciones de acetilcolina, la captación presináptica de adrenalina y/o serotonina y el bloqueo de la dopamina (en el caso de los antidepresivos o de los antipsicóticos).

Dado que la función cerebral normal requiere el equilibrio de hormonas y neurotransmisores con sus respectivos receptores, una alteración daría lugar a una función neurofisiológica anormal como las convulsiones. Un exceso de neurotransmisores excitantes (como el glutamato) o el déficit de inhibidores (como el GABA), puede producir convulsiones (3).

Antidepresivos

El efecto de los antidepresivos en la neurotransmisión monoaminérgica podría modular el umbral convulsivo en ambas direcciones. Los datos de los ensayos clínicos sugieren que los antidepresivos más comúnmente utilizados, tienen también propiedades anticonvulsivantes. Además, la terapia antidepresiva parece ser beneficiosa y bien tolerada en los pacientes epilépticos con depresión asociada. Una reciente revisión sistemática así lo reafirma, al no encontrar evidencia de que el uso terapéutico de los **ISRS** (p.e. **citalopram**, **fluoxetina**, **sertralina**), de los **inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina** (p.e. **venlafaxina**, **duloxetina**), de los **inhibidores de la MAO-A** (**moclobemida**) o del **antagonista α_2 -adrenérgico** (**mirtazapina**) se asocie a un incremento en la frecuencia de convulsiones (5).

Entre los **antidepresivos tricíclicos**, solo la **clomipramina** se ha asociado a una reducción en el umbral convulsivo a dosis terapéuticas (5).

Contrariamente a los datos procedentes de los ensayos clínicos, los estudios observacionales realizados con bases de datos sanitarias de base poblacional, sí han encontrado un incremento del riesgo de convulsiones asociado a la mayoría de antidepresivos (6,7).

En un reciente estudio de pacientes que no se sabían epilépticos (6), se observó un aumento del riesgo de convulsiones para todas las clases de antidepresivos, aunque en términos absolutos dicho riesgo era pequeño. Los hallazgos contradictorios encontrados entre los ensayos clínicos y los estudios observacionales tienen varias posibles explicaciones como las características de la población estudiada, la duración y el poder estadístico. También podría deberse a la confusión residual inherente a los estudios observacionales, debido a la conocida asociación entre depresión y epilepsia (2). Otra consideración a tener en cuenta es el distinto efecto farmacológico según se utilicen los antidepresivos a dosis terapéuticas o dosis supraterapéuticas (5).

Las convulsiones son comunes en caso de sobredosis de antidepresivos, particularmente con **venlafaxina y antidepresivos tricíclicos** (2).

Los efectos serotoninérgicos y noradrenérgicos de los antidepresivos que son los predominantes cuando se utilizan a dosis terapéuticas, probablemente aumentan el umbral convulsivo (2). Mientras que en caso de toxicidad aparecen otros tipos de efectos como la inhibición gabérgica y la transmisión histaminérgica que producen una disminución neta del umbral convulsivo (2).

Por otra parte, parece plausible que la sobredosis (intencional o accidental) pueda ser más común en la práctica clínica que en los ensayos clínicos, lo que explicaría la mayor incidencia de convulsiones detectadas en los estudios observacionales.

El **bupropion**, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina y dopamina comercializado para el tratamiento de la deshabituación del tabaco, tiene efectos estimulantes, asociándose a un riesgo elevado de convulsiones y de interacciones importantes con muchos fármacos. El riesgo aumenta con dosis altas, con el uso concomitante con otros fármacos que reducen el umbral convulsivo, y en pacientes con trastornos de la alimentación o con antecedentes de convulsión, en los que está contraindicado.

Aunque los preparados de liberación prolongada se asociarían a un menor riesgo de convulsiones (0,1%), las implicaciones de una reducción en el umbral convulsivo pueden ser importantes para pacientes individuales con otros factores de susceptibilidad (2,3).

Las concentraciones tóxicas de **litio** también se asocian a convulsiones.

Antiepilépticos

De manera paradójica, muchos antiepilépticos pueden agravar o desencadenar crisis convulsivas, sobre todo en pacientes con factores de riesgo, como la hepatotoxicidad o la encefalopatía inducida por el antiepiléptico. La elección inadecuada del antiepiléptico puede agravar las convulsiones. Aunque los mecanismos no son del todo conocidos, se han asociado a una elevación de las concentraciones de GABA, o a reacciones idiosincráticas de los fármacos (3).

Si bien el efecto terapéutico de los antiepilépticos es aumentar el umbral convulsivo, a concentraciones tóxicas, ya sea por sobredosis o por alteración farmacocinética, pueden paradójicamente bajarlo. Por otra parte, pueden producirse también convulsiones como consecuencia de

interacciones farmacológicas de signo contrario, es decir cuando se produce una disminución del antiepiléptico por debajo del rango terapéutico y por tanto puede asociarse a un fracaso terapéutico. Además, algunas formas de epilepsia pueden exacerbarse por ciertos agentes antiepilépticos. Por ejemplo, **carbamazepina** y, en menor medida, **gabapentina** y **lamotrigina** puede exacerbar epilepsias idiopáticas generalizadas y epilepsias mioclónicas (8). Las **benzodiazepinas** y **barbitúricos**, que tienen un papel importante en el manejo agudo de las convulsiones, pueden inducir de forma similar una paradójica reducción del umbral convulsivo cuando se toman crónicamente. Lo más habitual es que esto ocurra al suspender el tratamiento. No obstante, de vez en cuando, puede también ocurrir cuando se inicia el tratamiento o durante el tratamiento de mantenimiento (2,8).

Antipsicóticos

A veces, la epilepsia se asocia a trastornos psiquiátricos, y es necesario tratamiento con antipsicóticos y antiepilépticos. Los **antipsicóticos**, tanto los **clásicos: fenotiacinas (clorpromazina)** y **butirofenonas (haloperidol)**; como los **atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina)**, pueden reducir el umbral convulsivo y causar crisis comiciales. Las interacciones farmacológicas entre antipsicóticos y antiepilépticos también pueden reducir la eficacia de los antiepilépticos y aumentar el riesgo de convulsiones (2,3).

La **clozapina** produce una reducción más marcada del umbral de convulsión, seguida de otros antipsicóticos de segunda generación. Los antipsicóticos de primera generación tienen un efecto mucho más modesto. La clozapina está asociada a alteraciones electroencefalográficas que son dosis dependientes, afectando en la práctica las convulsiones al 3-6% de los pacientes tratados con clozapina (9). Estos datos son consistentes con lo observado en estudios en los que se analizan los casos registrados a partir del programa de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos (10). En pacientes que experimentan convulsiones mientras toman clozapina, suele considerarse que el riesgo de suspender el tratamiento es mayor que el riesgo de continuar con el mismo. En estos casos, el tratamiento profiláctico con valproato puede ser

una buena elección ya que es bien tolerado y tiene efectos complementarios potencialmente deseables ya que es un estabilizador del estado de ánimo y un agente antimaníaco. A diferencia de la mayoría de los otros antipsicóticos, aripiprazol no disminuye el umbral convulsivo durante el uso, y de hecho puede tener propiedades anticonvulsivantes. Sin embargo, puede ocurrir un efecto de rebote proconvulsivo cuando se retira (2).

Antihistamínicos H₁

Las concentraciones tóxicas de antihistamínicos H₁ pueden producir tanto excitación del SNC como depresión. La sobredosis grave de antihistamínicos se puede asociar a convulsiones. Los niños son más susceptibles a los efectos convulsivos de estos fármacos. La **clorfenamina** y la **difenhidramina** se han relacionado con un riesgo más alto de convulsiones en sobredosis que otros antihistamínicos. Los antihistamínicos de primera generación se han asociado a un riesgo más elevado que los de segunda generación (3).

Anestésicos

Tanto los anestésicos inhalados como los de administración intravenosa se han asociado a una actividad al EEG similar a la convulsión. Su relación causal en la anestesia es difícil, porque pueden estar presentes muchos otros factores. La actividad convulsiva también se puede producir durante la recuperación de la anestesia en pacientes no epilépticos. **Enflurano**, **isoflurano** y **sevoflurano**, así como **etomidato**, **ketamina** y **propofol** se han asociado a un riesgo de convulsiones (3).

Los anestésicos generales volátiles tales como sevoflurano a concentraciones bajas pueden inducir convulsiones y alteraciones electroencefalográficas, si bien dicha actividad desaparece en cuanto se aumentan las concentraciones plasmáticas. Un efecto similar pero menos pronunciado es evidente con anestésicos intravenosos como el propofol y tiopental que, en dosis más altas, son un pilar fundamental en el tratamiento del estatus epiléptico.

De acuerdo con este patrón de dosis-respuesta bimodal, las convulsiones asociadas con la anestesia general, la mayoría de las veces ocurren durante la inducción o emergencia, cuando la concentración del anestésico es baja. Por ello se ha recomendado efectuar pretratamiento

con una benzodiazepina en aquellos pacientes que pueden ser susceptibles a estos efectos transitorios (2).

Los anestésicos locales también pueden producir convulsiones. Los efectos de la **lidocaína** sobre el umbral convulsivo varían con la concentración de una manera bimodal. A bajas concentraciones, la lidocaína suprime la actividad convulsiva, y de hecho es moderadamente eficaz como un anticonvulsivo de segunda línea en el tratamiento de las convulsiones neonatales. Sin embargo, en concentraciones superiores, disminuye el umbral convulsivo y, con concentraciones crecientes, finalmente induce convulsiones en la mayoría de los sujetos. En cualquier caso, las convulsiones inducidas por lidocaína son generalmente breves y autolimitadas (2).

La **bupivacaína** también se ha visto implicada durante la anestesia regional, comportándose de forma similar, al reducir el umbral convulsivo a dosis tóxicas, si bien la cardiotoxicidad suele ser la mayor preocupación en estos casos (2).

No obstante, cabe señalar que la administración intravenosa accidental de un anestésico local es la causa más frecuente de efectos adversos tóxicos (3).

Antibióticos

Los antibióticos **betalactámicos**, incluidas las **penicilinas**, **cefalosporinas** y **carbapenémicos**, pueden producir convulsiones porque el anillo beta-lactámico puede actuar como antagonista competitivo del GABA en los receptores inhibidores (2,3). En consecuencia, estos fármacos tienen efectos dosis dependientes sobre el umbral convulsivo. Sin embargo, la penetración del SNC de las penicilinas y las cefalosporinas es relativamente baja. Como tal, la mayoría de los informes de convulsiones asociadas con estos fármacos surgen en el contexto de su uso en dosis altas (a menudo en el tratamiento de infecciones del SNC) o en insuficiencia renal (11).

Son factores de riesgo la alteración renal, las edades extremas, la meningitis, y el antecedente de convulsiones. Las **cefalosporinas** se asocian a un riesgo menor de convulsiones que las penicilinas, aunque se han descrito a concentraciones tóxicas. Los **carbapenems**, **meropenem** y sobre todo **imipenem**, son neurotóxicos y pueden producir convulsiones si no se ajustan las dosis en caso de insuficiencia renal o de bajo peso (3).

Los carbapenems penetran más fácilmente en el SNC y su uso se asocia con un mayor riesgo de convulsiones en comparación con los antibióticos que no son carbapenems. Entre los carbapenems, imipenem es el que se considera que tendría un mayor riesgo. Sin embargo, esto puede ser porque en los estudios realizados con los carbapenems más recientemente comercializados (meropenem, ertapenem y doripenem), generalmente se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones. Las comparaciones directas entre imipenem y meropenem no revelan diferencias significativas en cuanto al riesgo de convulsiones (2).

Además de sus efectos directos en el umbral convulsivo, los carbapenems (especialmente meropenem) producen una reducción sustancial de la concentración de valproato sérico, que en algunos casos puede dar lugar a convulsiones. Esta interacción ocurre si se administra valproato por vía enteral o intravenosa, y su inicio y el desplazamiento es rápido (en días). Si bien su mecanismo es incierto, se ha sugerido un aumento en la fase de eliminación o redistribución, posiblemente unidos a los hematíes (2).

Las **quinolonas**, como norfloxacino, ciprofloxacino y ofloxacino, tienen comparativamente una mayor penetración en el SNC y pueden inhibir al receptor GABA_A, pudiendo producir convulsiones, sobre todo en sobredosis, aunque su incidencia es baja. Se han descrito sobre todo en pacientes con afectación renal o con otros trastornos electrolíticos. La administración concomitante de quinolonas en pacientes tratados con fenitoína puede reducir sus concentraciones plasmáticas y producir convulsiones (2,3).

Isoniacida

La **isoniacida** puede producir convulsiones a dosis terapéuticas porque inhibe la piridoxina fosfoquinasa, que es la enzima que convierte la piridoxina en su forma activa, piridoxal-5-fosfato. Éste es un cofactor esencial en la síntesis de GABA a partir del glutamato. La caída resultante en la actividad inhibitoria y el aumento en la actividad excitadora conduce a una reducción del umbral convulsivo que es dosis dependiente. La toxicidad de la isoniacida se caracteriza por una tríada de alteración del estado mental, acidosis metabólica y convulsiones refractarias al tratamiento. El tratamiento con piridoxina y

una benzodiazepina generalmente da lugar a una pronta resolución del cuadro convulsivo (2).

Antimaláricos

Los agentes antipalúdicos **mefloquina** y **cloroquina** puede precipitar las convulsiones en personas con epilepsia, y también se han asociado con convulsiones en individuos sanos. Dependiendo de los patrones de resistencia, la doxiciclina y la combinación a dosis fijas de atovacuona / proguanil (Malarone®) puede ser alternativas adecuadas para la profilaxis de la malaria en pacientes con riesgo de convulsiones. La vida media de la doxiciclina se reduce en pacientes que toman carbamazepina o fenitoína; por lo que debe utilizarse una dosis más alta (100 mg dos veces al día) (2).

Otros antimicrobianos

Los macrólidos, las tetraciclinas, los aminoglucósidos y glicopéptidos no se han asociado con convulsiones (2).

Vacunas

Las vacunas pueden causar fiebre y la fiebre en los niños pequeños pueden provocar convulsiones febriles. Las convulsiones febriles son el trastorno convulsivo más común de la infancia y se producen en aproximadamente el 5% de todos los niños, por lo general en los menores de 24 meses. Se conoce que las vacunas, a menudo administradas a los niños en este grupo de edad, pueden desencadenar convulsiones febriles. En un estudio publicado recientemente se proporciona una estimación bastante precisa de la frecuencia con que se producen convulsiones tras la vacunación contra la gripe, con la vacuna neumocócica y con la de la difteria-tétanos-tosferina acelular, vacunas que se administran solas o en varias combinaciones y pueden conducir a convulsiones febriles. Los resultados de dicho estudio sugieren que el riesgo de convulsiones febriles se incrementa después de ciertas combinaciones de vacunas, pero el riesgo absoluto de convulsiones febriles después de estas combinaciones es pequeño (12). El riesgo de convulsiones febriles debe sopesarse respecto a los beneficios de la vacunación. La vacuna de la gripe tetravalente inactivada, la vacuna neumocócica conjugada y la DTP acelular tienen el potencial de prevenir múltiples episodios de infección, incluyendo fiebre y convulsiones febriles causadas por

esas infecciones. El potencial beneficio de la vacunación para prevenir convulsiones febriles durante períodos más largos es mayor que el riesgo a corto plazo de sufrir una convulsión febril en los primeros días inmediatamente después de la vacunación (12).

Vacunación en pacientes con enfermedades neurológicas (13)

En presencia de una enfermedad neurológica evolutiva, inestable o no filiada, es recomendable retrasar las vacunas que pudieran desestabilizar la enfermedad, como las vacunas con componente de tosferina, hasta que el paciente esté estable o con un diagnóstico definitivo.

En niños epilépticos, en principio, no está contraindicada ninguna vacuna. Aunque la vacunación con DTPa y, más raramente, con triple vírica o con varicela, puede aumentar el riesgo de convulsiones, éstas son autolimitadas, asociadas a la fiebre y no dejan secuelas. De todos modos, el empleo de vacuna antitosferina acelular en vez de los preparados de células enteras ha disminuido sensiblemente la incidencia de convulsiones febriles asociadas a la DTP. La existencia de antecedentes familiares de convulsiones no constituye una contraindicación para la vacunación frente a la tosferina, el sarampión o la varicela, ni son motivo para diferirlas.

En caso de crisis convulsivas secundarias a procesos febriles, se recomienda, de forma general, la administración de antitérmicos profilácticos ante cualquier inmunización. En niños que padecieron una encefalopatía aguda, con secuelas permanentes en los 7 días posteriores a una vacunación frente a la tosferina, está contraindicada la administración de nuevas dosis del mismo preparado o equivalentes.

En niños que hayan sufrido una enfermedad neurológica inflamatoria autoinmune (por ejemplo: encefalomiелitis, síndrome de Guillain-Barré) en la que exista una sospecha razonable relacionada con alguna vacuna, se debería prescindir de administrar nuevas dosis.

La toma de fármacos antiepilépticos que en muchas ocasiones presentan potencial hepatotoxicidad, como por ejemplo el ácido valproico, conlleva la recomendación de la vacunación frente a la hepatitis A.

Analgésicos

Analgésicos opioides

Los opioides están asociados con diversos efectos en el umbral convulsivo que varían según el opioide, la dosis empleada, el modelo experimental y la existencia o no de factores de susceptibilidad.

Por ejemplo, la **morfina** potencia las convulsiones químicamente inducidas, pero protege contra las convulsiones eléctricamente inducidas; si bien las implicaciones clínicas de este doble comportamiento son inciertas. Por otra parte, las relaciones entre la dosificación y el umbral convulsivo son complejas.

Experimentalmente, la morfina tiene efectos anticonvulsivantes cuando se administra a dosis bajas pero es proconvulsiva a altas dosis, mientras que este patrón se invierte para **fentanilo** y **petidina**.

Tramadol se asocia comúnmente con convulsiones, tanto en sobredosis, como a dosis terapéuticas, posiblemente por sus efectos sobre la inhibición de la noradrenalina y la recaptación de serotonina, no compartida por otros opiáceos. Sin embargo, en modelos animales, tramadol, **codeína** y morfina son similares en su potencial inductor de convulsiones.

Además, el aumento de las concentraciones extracelulares de serotonina parece tener un papel protector contra las convulsiones, al igual que puede ocurrir con los antidepresivos. Estos hallazgos sugieren que las convulsiones inducidas por tramadol no están mediados por la vía de la serotonina.

En este sentido, se considera que más bien, en ellos y presumiblemente en aquellos otros opioides, podría ser debido a la inhibición de la vía gabérgica o a la activación del receptor de histamina H₁, ambas dependientes de opiáceos (2).

Analgésicos no opiáceos

Los AINE inhiben las enzimas ciclooxigenasas, reduciendo la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Aunque los efectos de las prostaglandinas individuales varían, en general, aumentan el umbral convulsivo, por consiguiente los AINE pueden potencialmente disminuir el umbral convulsivo.

Este efecto se ha observado en varios modelos, siendo dosis dependiente para el **ácido acetilsalicílico**, **diclofenaco** e **indometacina**, existiendo casos clínicos asociados al uso terapéutico de estos analgésicos. Por el contrario, ibuprofeno y paracetamol no se ha demostrado que bajen el umbral convulsivo, incluso hay alguna evidencia que apunta que pueden aumentarlo, tal vez debido a los diferentes efectos individuales sobre la síntesis de prostaglandinas. El efecto dosis-respuesta del **ácido mefenámico** sobre el umbral convulsivo tiene una forma no lineal. En modelos animales, suprime las convulsiones a dosis de 20-40 mg / kg, mientras que a 60 mg / kg – y en toxicidad clínica - puede inducir convulsiones (2).

Metilxantinas

La **teofilina** y **aminofilina** causan una reducción significativa en el umbral convulsivo en modelos animales y en la terapia electroconvulsiva.

El mecanismo ha sido atribuido a los antagonistas de los receptores A1 de la adenosina. Esto puede llevar a convulsiones en pacientes con y sin epilepsia, que pueden ser intratables. Esto puede ser porque las metilxantinas también antagonizan las acciones de benzodiazepinas. La fenitoína es poco efectiva por lo que no debe utilizarse. Se aconseja el uso temprano de alternativas de segunda línea, como fenobarbital, y si es necesario la inducción mediante anestesia general (2).

Otros

Las convulsiones son un efecto adverso relativamente frecuente de sustancias estimulantes como la **cocaína** o las **anfetaminas**. El **alcohol** también puede producir convulsiones, tanto en la intoxicación aguda como en el síndrome de retirada. El uso de algunas **plantas medicinales**, como la *Cimicifuga racemosa*, también se han relacionado con un riesgo de convulsiones, y otras pueden interactuar con los fármacos antiepilépticos y reducir su eficacia (3).

En la Tabla 1 se describen algunos otros medicamentos que se han asociado a convulsiones como los **antivíricos** y **antiretrovirales**, **inmunosupresores**, **anticolinérgicos**, **inhibidores de la colinesterasa** y **antihistamínicos** (4).

Convulsiones asociadas a medicamentos notificadas en Andalucía

Desde la puesta en marcha del programa de farmacovigilancia en Andalucía en 1990 hasta 3-10-17, se han recibido en el Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV) un total de 342 notificaciones que contenían 872 reacciones adversas a medicamentos (RAM), entre las cuales existía al menos un efecto adverso perteneciente al término de grupo de alto nivel (HGLT) “*Crisis epilépticas (incl subtipos)*”, siendo 766 el número de fármacos implicados.

El número de notificaciones que contenían RAM de esta naturaleza ha ido aumentando progresivamente en los últimos años (Figura 1).

Figura 1. Evolución anual del nº de notificaciones con HGLT ‘crisis epilépticas’ comunicadas al CAFV (n=342)



En la Tabla 2 se resumen las principales características de dichas notificaciones.

Tabla 2. Principales características de las notificaciones de convulsiones asociadas a medicamentos

Variable/Criterio	Resultado
Tipo de notificación	Espontánea: 300 (88%); Estudio: 42 (12%)
Sexo	Hombre: 168 (49%); Mujer: 160 (47%)
Grupo etario	Lactante: 65 (19%); Niño: 41 (12%); Adolescente: 19 (6%); Adulto: 134 (39%); Anciano: 56 (16%)
Gravedad	Graves: 302 (88%); No graves: 40 (12%)
<i>Criterio de gravedad*</i>	<i>Ingreso hospitalario: 136 (40%)</i> <i>Medicamente significativo: 133 (39%)</i> <i>Prolongación de ingreso: 40 (12%)</i> <i>Amenaza vital: 28 (8%)</i> <i>Mortal: 8 (2%)</i>
Formato notificación	Tarjeta amarilla: 211 (52%); Industria: 170 (42%); Estudios profesionales: 23 (6%); Rev. Bibliográfica: 1
Ámbito asistencial	Hospitalario: 172 (43%); Extrahospitalario: 98 (24%)
Profesión	Médico: 245 (61%); Farmacéutico: 80 (20%); Otro profesional sanitario: 44 (11%); Usuario: 27 (7%)
Publicaciones	Referencias bibliográficas: 38 (9%)
Conocimiento previo	Poco conocidas: 169 (22%); Desconocidas: 86 (11%)
Reexposición	Positiva: 10 (1%)
Causas alternativas	Sin causa alternativa: 115 (15%)

* Los distintos criterios que se detallan no son excluyentes entre sí.

Cabe destacar la elevada proporción de casos notificados entre la población pediátrica que se justificaría en el contexto de un predominio de RAM postvacunales en dicho grupo etario. Por otra parte, un 16% de los casos notificados ocurrieron en ancianos que tal como se ha mencionado tienen un mayor riesgo de sufrir convulsiones relacionadas con medicamentos.

En cuanto a la gravedad y los diversos criterios de la misma, es preciso aclarar que pueden deberse a otras RAM asociadas a las convulsiones, si bien éstas por su naturaleza siempre revisten cierta gravedad por considerarse al menos como médicamente significativas o importantes.

Es preciso aclarar que en 42 casos (12%) de las notificaciones existieron dos o más notificadores del mismo caso por lo que los porcentajes de formatos de

notificación, procedencia en cuanto a ámbito asistencial, profesión y provincia, se han calculado tomando como denominador los 405 registros que en total correspondían a las 342 notificaciones.

El hecho de que existiera a menudo más de un fármaco sospechoso (766/342: 2,2 fármacos sospechosos por notificación), explicaría que en sólo el 15% de los casos se considerara que no existía ninguna otra causa alternativa (patológica o farmacológica), y podría también explicar, al menos en parte, la elevada proporción de fármacos sospechosos (33%) en los que se consideró que la RAM o alguna de las RAM de distinta naturaleza que contenía cada notificación era/n poco conocida/s o desconocida/s.

En la Tabla 3 se muestra la distribución de los términos preferentes de las RAM con HGLT "Crisis epilépticas".

Tabla 3. Distribución de los términos preferentes de las RAM con HGLT “Crisis epilépticas”

Término preferente	Frecuencia	Porcentaje
Crisis	191	55,8
Crisis tónico-clónica generalizada	56	16,4
Epilepsia	36	10,5
Convulsión febril	20	5,8
Estatus epiléptico	11	3,2
Crisis parciales	8	2,3
Espasmos infantiles	5	1,5
Epilepsia mioclónica	4	1,2
Convulsiones por retirada de fármacos	2	0,6
Crisis focal discognitiva	2	0,6
Movimientos tónico-clónicos	2	0,6
Convulsión neonatal	1	0,3
Convulsión tónica	1	0,3
Convulsiones focales	1	0,3
Crisis atónicas	1	0,3
Epilepsia postraumática	1	0,3
Total	342	100

Además de los 20 casos codificados como convulsión febril, en 26 casos más se notificó pirexia o hiperpirexia como RAM asociada a algún tipo de término preferente del HGLT “Crisis epilépticas”.

Los fármacos más comúnmente implicados fueron los antiinfecciosos (J), mayoritariamente a expensas de las **vacunas** que supusieron el **80%** del total del grupo J, lo que contrasta con los fármacos que aparecen en las

revisiones sobre convulsiones por fármacos, en las cuales o no se las cita (1) o simplemente se cita a la vacuna de la tosferina (2). Le siguió el grupo de fármacos que actúan sobre el SNC, entre los que cabe destacar los 81 fármacos **antiepiléticos** implicados, lo que supuso el **52%** del total de fármacos del grupo N (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de los fármacos sospechosos según clasificación ATC

Grupo ATC	Frecuencia	Porcentaje
Antiinfecciosos en general, uso sistémico (J)	469	61,2
Sistema nervioso (N)	157	20,5
Antineoplásicos e inmunomoduladores (L)	39	5,1
Sistema digestivo y metabolismo (A)	33	4,3
Sistema respiratorio (R)	17	2,2
Sistema cardiovascular (C)	16	2,1
Hormonas sistémicas; excl. H. sexuales (H)	15	2
Sistema musculoesquelético (M)	9	1,2
Sangre y órganos hematopoyéticos (B)	6	0,8
Aparato genitourinario y h. sexuales (G)	2	0,3
Órganos de los sentidos (S)	1	0,1
Antiparasitarios (P)	1	0,1
Varios (V)	1	0,1
Total	766	100

ATC: Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química

Por todo lo comentado, no es de extrañar que de los 581 casos en los que constaba la información al respecto, las vías de administración más a menudo implicadas fueran la oral (41%), la **intramuscular** (36%), la intravenosa (13%) y la **subcutánea** (6%), explicándose la elevada proporción de la vía intramuscular/subcutánea por el

elevado número de notificaciones de convulsiones postvacunales.

Por último, en las siguientes tablas se detallan las interacciones farmacológicas conocidas (Tabla 5) y las poco conocidas o desconocidas (Tabla 6), asociadas a convulsiones notificadas en Andalucía.

Tabla 5. Interacciones farmacológicas conocidas asociadas a convulsiones

Fármacos sospechosos	Reacciones adversas
Meropenem, ácido valproico (n=4)	Crisis tónico-clónica generalizada, niveles fármaco disminuido, uso de fármaco fuera de indicación (n=2)
Tramadol, paroxetina	Crisis, alteración visual, vómitos, mareo
Litio, fluoxetina	Crisis, estado confusional
Mirtazapina, fluoxetina	Crisis, pirexia, encefalopatía, estado confusional
Levofloxacin, quetiapina, ketorolaco	Estatus epiléptico
Vasopresina, cisplatino	Crisis, hiponatremia

Tabla 6. Interacciones farmacológicas poco conocidas o desconocidas asociadas a convulsiones

Fármacos sospechosos	Reacciones adversas
Zonisamida, risperidona	Crisis, hiperpirexia
Litio, fludrocortisona	Crisis tónico-clónica generalizada, hiponatremia, empeoramiento de la enfermedad
Rivastigmina, omeprazol, atorvastatina, diltiazem	Crisis, hipotonia
Retigabina, vigabatrina	Crisis, mareo
Ivabradina, carbamazepina	Epilepsia
Ledipasvir/sofosbuvir, micofenolato mofetilo	Crisis tónico-clónica generalizada, temblor, vómitos, diarrea, hipocalcemia, irritabilidad, alteración renal, acidosis metabólica, anemia, inquietud
Setralina, metilfenidato	Crisis tónico-clónica generalizada

Conclusiones

- Una amplia variedad de medicamentos puede causar convulsiones, ya sea por efecto epileptógeno directo (a concentraciones terapéuticas o sólo a concentraciones tóxicas, según el fármaco); ya sea por efecto indirecto, como por ejemplo después de su retirada, como consecuencia de efectos metabólicos (hipoglucemia, hiponatremia) o por interacción con un antiepiléptico que reduce su eficacia.
- Los dos grupos terapéuticos que se asocian más a menudo a convulsiones son: a) los fármacos que actúan sobre el SNC, entre los que es preciso destacar los antidepresivos tricíclicos (sobre todo a dosis altas), la venlafaxina, el bupropion y la clozapina. Los fármacos antiepilépticos también pueden causar o agravar una crisis convulsiva, y la retirada de fármacos depresores del SNC, como las benzodiacepinas, el alcohol y los antiepilépticos es también una causa frecuente de esta reacción adversa grave; b) los antiinfecciosos, entre los que cabe destacar las convulsiones que se producen en el contexto de RAM postvacunales en la población pediátrica y las relacionadas con distintos tipos de antibióticos, aunque para algunos como los betalactámicos, solo se presentarían cuando existen factores predisponentes o bien se utilizan dosis elevadas que pueden conllevar una acumulación tóxica.
- A la hora de prescribir un medicamento debe tenerse en cuenta si el paciente presenta algún factor predisponente para sufrir un cuadro convulsivo (epilepsia de base, edad avanzada) o cualquier otra patología o politerapia que pueda aumentar el riesgo de convulsión como consecuencia de algún tipo de interacción.
- Ante una crisis convulsiva, hay que hacer una anamnesis cuidadosa y pensar en la posibilidad de que puede haber sido causada por un fármaco. Independientemente de cual sea el fármaco implicado, las convulsiones son un síntoma grave que requiere tratamiento urgente. En muchos casos se debe retirar el fármaco e instaurar tratamiento antiepiléptico.
- Si se sospecha que las convulsiones han sido producidas por un medicamento, hay que notificar el caso en el Centro Andaluz de Farmacovigilancia (<http://www.cafv.es>).

Bibliografía

1. Lowenstein DH. Convulsiones y epilepsia. En: Kasper D, Hauser S, Longo D, Fauci A, Loscalzo J (eds). Harrison Principios de Medicina Interna. 18ª edición. Mc Graw Hill; 2013.
2. Hitchings AW. Drugs that lower the seizure threshold. *Adverse Drug Reactions Bulletin*. 2016; 298: 1151-1154.
3. Anónimo. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2006; 4 (1): 2-4.
4. Schachter SC, García P, Eichler AF. Evaluation and management of the first seizure in adults: UpToDate; 2017 [acceso 17 de Agosto de 2017]. Disponible en URL: <http://www.uptodate.com/>
5. Johannessen Landmark C, Henning O, Johannessen SI. Proconvulsant effects of antidepressants – what is the current evidence? *Epilepsy & Behavior* 2016; 61: 287-291.
6. Hill T, Coupland C, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Psychiatry* 2015; 15:315.
7. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011;343:d4551.
8. Gayatri NA, Livingston JH. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006; 48:394–398.
9. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010. CD006633.
10. Kumlien E, Lundberg PO. Seizure risk associated with neuroactive drugs: data from the WHO adverse drug reactions database. *Seizure* 2010; 19:69–73.
11. Sutter R, Ruegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: a systematic review. *Neurology* 2015;85:1332–1341.
12. Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ, et al. Febrile Seizure Risk After Vaccination in Children 6 to 23 Months. *Pediatrics*. 2016;138(1): e20160320
13. Epilepsia y vacunación. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas de la AEP en línea. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-17#5>

¿Qué se debe notificar?	
SOSPECHAS de REACCIONES ADVERSAS a:	NOTIFICACIONES DE MAYOR INTERÉS
Medicamentos convencionales (prescripción o publicitarios)	Sospechas de reacciones adversas por MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS RECIENTEMENTE (comercializados en los 5 años anteriores)
Vacunas	NUEVAS PRESENTACIONES que contienen principios activos ya comercializados.
Contrastes radiológicos	Sospechas de reacciones adversas a fármacos EN NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS
Productos homeopáticos	TODAS las sospechas de reacciones adversas GRAVES de cualquier fármaco.
Plantas medicinales	TODAS las sospechas de reacciones adversas DESCONOCIDAS de cualquier fármaco
Fórmulas magistrales	Sospechas de reacciones adversas en POBLACIONES ESPECIALES (niños, ancianos, embarazadas).

Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

Página web: www.cafv.es

Tarjeta Amarilla (apartado de correo con franqueo pagado)

Teléfono/Fax 955 013 176

Correo electrónico: cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es

Correo postal:

Centro Andaluz de Farmacovigilancia
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Centro de Documentación Clínica Avanzada
Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 SEVILLA

Recuerda

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia es también el punto de Vigilancia de Productos Sanitarios, donde los profesionales de nuestra comunidad deben notificar los incidentes derivados de ellos a través de formularios específicos (anexos III y IV) disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (www.aemps.es) o solicitando su envío desde el CAFV.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Inmaculada Moraga Roperro, Manuel Ollero Baturone, Antonio Matas Hocés, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengíbar García, Mercedes Ruiz Pérez.

Redactor Jefe: Jaime Torelló Iserte.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.