

Raul F. Palma-Alvarez^{1,2,3,4}
Juan Duque-Yemil¹
Elena Ros-Cucurull^{1,2,3,4}
María Robles-Martínez^{5,6}
Marta Perea-Ortueta^{1,2,3,4}
Lara Grau-López^{1,2,3,4}
Josep A. Ramos-Quiroga^{1,2,3,4}

Psicosis inducidas por quinolonas: una revisión actualizada

¹Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España

²Grupo de Psiquiatría, Salud Mental y Adicciones, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR). Barcelona. España

³Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM). Barcelona. España

⁴Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España

⁵Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones (INAD). Parc de Salut Mar, Barcelona. España. Hospital del Mar. Barcelona. España

⁶Institut Hospital del Mar d'Investigacions Biomèdiques (IMIM), Barcelona. España

Las quinolonas son un grupo de antibióticos ampliamente usado por su perfil antibacteriano y de seguridad. Sin embargo, se han descrito algunos efectos secundarios neuropsiquiátricos, entre ellos episodios psicóticos asociados a su uso. Este efecto adverso ha sido poco estudiado, a pesar de su relevancia clínica. Por ello, realizamos una revisión de la literatura usando la guía PRISMA, la búsqueda se realizó en PubMed y ScienceDirect incluyendo manuscritos entre el 01/01/1962 hasta el 31/01/2019 donde se describieran trastorno psicótico inducido por medicamentos/sustancias según el DSM-5, y que además la sintomatología psicótica fuese principalmente atribuible a una quinolona, que los pacientes no tuvieran antecedentes de trastorno psiquiátrico primario que curse con psicosis, y que la sintomatología predominante no fuese atribuible a un estado confusional agudo (delirium) ni a otros trastornos psiquiátricos inducidos. Se detectaron 459 artículos de los que 27 publicaciones cumplían los criterios de inclusión y exclusión ($n=27$ pacientes, edad media $36,15 \pm 16,96$). Las tres quinolonas más frecuentemente relacionadas con episodios psicóticos fueron: ciprofloxacino, levofloxacino y ofloxacino. Las vías de administración más comunes eran la oral e intravenosa. Se puede concluir que clínicamente es importante tener en cuenta este efecto adverso dada la alta frecuencia de prescripción de estos fármacos y la gravedad que implica la presencia de síntomas psicóticos. En general, este cuadro puede remitir rápidamente en pocos días con el retiro de la quinolona y realizando un soporte sintomático si es necesario. Finalmente, es importante realizar más investigaciones en esta área.

Palabras clave: Quinolonas, Psicosis, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Trastorno Psicótico Inducido

Actas Esp Psiquiatr 2020;48(3):126-37

Quinolone-induced psychosis: an updated review

Quinolones are an antibiotic group widely used due to their antimicrobial action and security profile, however, it has been described neuropsychiatric adverse effects, being induced-psychotic episodes one of the most clinically relevant. Nevertheless, this secondary effect has been scarcely studied. A literature search using PRISMA guidelines was performed between 01/01/1962 and 01/31/2019 on PubMed and ScienceDirect, including manuscripts which described substance-induced psychotic disorder according to DSM-5 and in which the symptomatology was not attributable to an acute confusional state (delirium) or to other induced psychiatric disorders. 459 articles were found, but only 27 manuscripts fulfilled inclusion criteria ($n=27$ patients, median age of 36.15 ± 16.96 years). Ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin were the main antibiotics implicated. Quinolone-induced psychosis is a clinical relevant issue due to the high prescription of these antibiotics and the severity of this clinical syndrome. In general, this syndrome can remit in a few days with the withdrawal of the quinolone and performing symptomatic support if it is necessary. Finally, it is important to perform further research on this issue.

Keywords: Quinolones, Psychosis, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Psychotic Induced Disorder

Correspondencia:

Raul Felipe Palma-Álvarez
Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron
Paseo Vall d'Hebron, 119-129
08035 - Barcelona
Tel: +34 93 489 38 80
Fax: +34 93 489 45 87
Correo Electrónico: rpalma@vhebron.net

INTRODUCCIÓN

Las quinolonas desde su aparición en los años 60 son un grupo de antibióticos ampliamente usado por su perfil antibacteriano y de seguridad¹⁻³. Clásicamente se han dividido en cuatro generaciones de acuerdo a la evolución en su farmacocinética relacionada con cambios en su estructura molecular²⁻⁴, teniendo por particularidad que desde la segunda generación todas las moléculas son fluoradas, por lo que son llamadas fluoroquinolonas desde la segunda hasta la cuarta generación^{2,3}. Independientemente de sus diferencias, todas las quinolonas actúan a través de la unión con diversas enzimas vitales para la replicación, transcripción y reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano^{2,3,5}. De estas enzimas, las más importantes son la ADN girasa y las topoisomerasas II y IV³. El espectro antibacteriano de las quinolonas aumenta con cada generación, describiéndose que las fluoroquinolonas de cuarta generación cubren bacterias gram negativas, gram positivas, anaerobias e incluso micobacterias^{1-3,5}. Así, la indicación como antibioticoterapia es amplia pautándose en diversas infecciones: cutáneas, oftálmicas, urinarias, ginecológicas, gastrointestinales y respiratorias entre otras^{2,3}.

La estructura molecular de las quinolonas confiere su actividad antibacteriana, pero también sus efectos secundarios⁴. Aunque se describe habitualmente que las quinolonas son bien toleradas¹, la tasa de eventos adversos es de 9,2 por cada 10.000 prescripciones⁶. Se considera que los efectos adversos o secundarios relacionados con el sistema nervioso central (SNC) son los segundos más frecuentes después de los gastrointestinales^{1,4,7}, aunque algunos autores señalan que podría haber una sobrerrepresentación de eventos adversos del SNC dada las características de los cuadros clínicos y el sistema implicado⁷. Sea como fuere, se estima que entre el 1 y 4,4% pacientes en tratamiento con quinolonas tendrá algún efecto adverso neuropsiquiátrico, y solamente el 0,5% será un evento grave⁷. Dentro de la amplia gama de efectos neuropsiquiátricos, encontramos: delirium y otros estados confusionales, manía, psicosis, insomnio, etc⁷. Aunque no hay un consenso sobre la frecuencia de psicosis inducidas por quinolonas, podría existir un sesgo de sobrediagnóstico dada la gravedad que representa este evento, su posible confusión con cuadros de delirium y que es relativamente fácil de identificar⁷. Por otra parte, es importante destacar que no sólo las quinolonas se han asociado con la inducción de psicosis, sino también otros grupos de antibióticos como las penicilinas y el trimetoprima-sulfametoxazol⁸.

Se postula que los efectos neuropsiquiátricos, incluyendo las psicosis inducidas, se relacionan con los sustituyentes que se unen en la posición 7 de la estructura de las quinolonas^{1,4}. Las moléculas en esta posición tienen cierta afinidad por el receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA), por lo que desplazaría el GABA de su receptor^{1,4}. Adicional-

mente, se han descrito interacciones con el receptor de N-metil-D-aspartato (NDMA) que podrían explicar algunos de los efectos neuropsiquiátricos⁹. A pesar de que hay algunas fluoroquinolonas que tienen mayor paso hematoencefálico, no parece que ello se relacione con la capacidad de inducir efectos neuropsiquiátricos¹. En una revisión específica sobre la materia se ha descrito que el ciprofloxacino y el ofloxacino son las más frecuentemente relacionadas con eventos neuropsiquiátricos⁷.

A pesar de la descripción de diversos casos de psicosis inducidas por diferentes fluoroquinolonas (ver Tomé and Filipe, 2011⁷), en las pocas revisiones de esta asociación normalmente confunden o consideran como un mismo diagnóstico los síndromes confusionales (delirium) y los trastornos del espectro psicótico^{7,10}. Por ello se necesitan más estudios para discernir esta relación¹¹ y dada la elevada frecuencia de prescripción de este grupo farmacológico, se propone una revisión de la literatura sobre psicosis inducida por quinolonas.

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión de la literatura siguiendo la guía PRISMA¹² en las plataformas PubMed y ScienceDirect desde el 01 de enero de 1962 hasta el 31 de marzo de 2019. Los términos incluidos en la búsqueda fueron los siguientes: Quinolones AND induced psychosis; Ciprofloxacin AND induced psychosis; fleroxacin AND induced psychosis; Moxifloxacin AND induced psychosis; Norfloxacin AND induced psychosis; Gatifloxacin AND induced psychosis; Levofloxacin AND induced psychosis; Ofloxacin AND induced psychosis; Trovafloxacin AND induced psychosis; Gemifloxacin AND induced psychosis; Grepafloxacin AND induced psychosis; Sparfloxacin AND induced psychosis; Lomefloxacin AND induced psychosis; Difloxacin AND induced psychosis; Tosufloxacin AND induced psychosis; Plefloxacin AND induced psychosis; Quinolones AND psychiatric symptoms; levofloxacin AND hallucinations; Gatifloxacin AND Hallucinations; quinolones AND induced delusions; Nalidixic acid AND induced psychosis; Oxolinic Acid AND Induced Psychosis.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos publicados en español o inglés en los que los síntomas predominantes fuesen de características psicóticas y cumpliera con los criterios de Trastorno Psicótico inducido por medicamentos/sustancias según el DSM-5¹³, y aquellos en los que la sintomatología psicótica fuese principalmente atribuible a una quinolona y no a otra

medicación concomitante. También eran criterios de inclusión que los pacientes incluidos no tuvieran antecedentes de trastorno psiquiátrico primario que curse con psicosis (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar) y, por último, que la sintomatología predominante no fuese atribuible a un estado confusional agudo (delirium) ni a otros trastornos psiquiátricos inducidos como por ejemplo un episodio maniaco o un trastorno depresivo con sintomatología psicótica.

Extracción de datos y análisis

Se extrajeron los siguientes datos: tipo de estudio y de cada reporte, sexo, edad, quinolona prescrita, dosis, vía de administración, motivo de prescripción, tratamiento concomitante, tiempo de inicio de síntomas psicóticos, sintomatología psicótica (descripción de los síntomas), conducta o tratamiento utilizado para manejo de síntomas psicóticos, presencia de criterios de Naranjo¹⁴ o no.

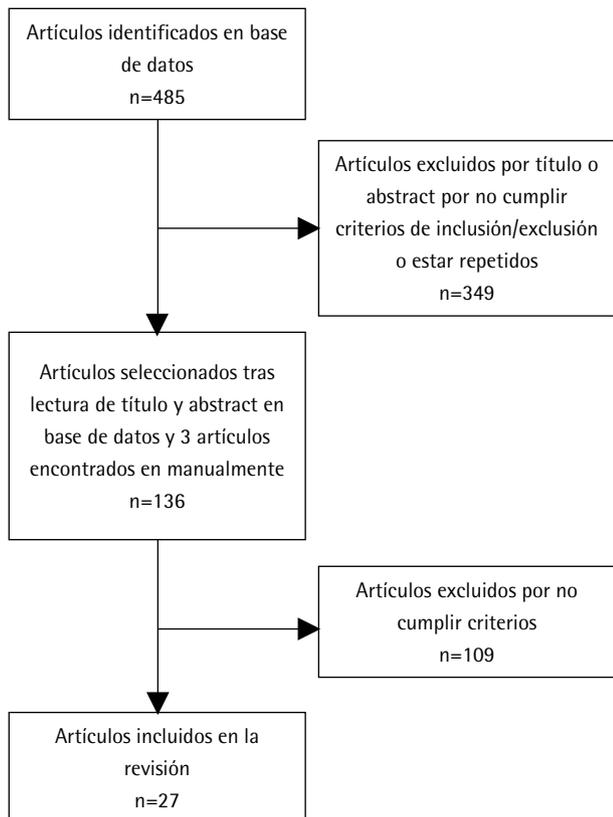


Figura 1 | Flujo de la búsqueda

RESULTADOS

Se detectaron en la búsqueda inicial 485 artículos. Tras lectura de título y resumen, 136 artículos fueron seleccionados para una lectura completa. Se encontraron al revisar manualmente las referencias, tres artículos no incluidos en la búsqueda inicial. Finalmente, sólo 27 publicaciones cumplían los criterios de inclusión y exclusión tras la lectura completa del manuscrito (ver figura 1). Estas 27 publicaciones incluían 27 pacientes que cumplían criterios de la actual revisión. La gran mayoría de los artículos incluidos son reportes de caso y no todas especificaban criterios de Naranjo u otros criterios específicos de causalidad de reacción adversa. Los hallazgos serán descritos en las secciones siguientes y en la tabla se resumen los casos incluidos (ver tabla 1).

Hay que destacar que algunos estudios con muestras grandes reportaban claramente la presencia de síntomas psicóticos en determinados grupos (e.g. población mayor), sin embargo, también incluían dentro del mismo grupo delirium con síntomas psicóticos por lo que no fueron incluidos en para esta revisión (ver Sellick et al., 2018¹⁰).

Edad y sexo

De los 27 pacientes descritos en los reportes, 17 eran mujeres y 10 eran hombres. La edad media era de 36,15±16,96 años, abarcando casos desde los 4 hasta los 67 años. Solamente 1 caso no reportaba la edad. Destacamos el hallazgo de 2 reportes de casos en menores de edad, específicamente 2 niñas de 4 y 6 años, ambos casos en tratamiento con ofloxacino por gastroenteritis^{15,16}.

Antibióticos

En relación a los antibióticos, las quinolonas encontradas en esta revisión fueron: ciprofloxacino (13 casos), levofloxacino (5 pacientes), y el ofloxacino (4 casos), moxifloxacino (2 pacientes) y finalmente el perfloxacino, el norfloxacino y gatifloxacino con un caso cada uno. Las patologías infecciosas para las cuales fueron instaurados los tratamientos con quinolonas son diversas e involucran la mayor parte de los sistemas del organismo: la causa más frecuente de tratamiento entre los manuscritos incluidos fue la infección del tracto urinario (ITU) para un total de 7 casos incluidos¹⁷⁻²². Le sigue en frecuencia las infecciones del tracto gastrointestinal, con 7 casos^{15,16,23-27}. Otra causa frecuente de tratamiento con quinolonas son las infecciones del tracto respiratorio inferior, en total 7 casos entre diferentes infecciones (neumonías, tuberculosis, etc.)²⁸⁻³³. Otras etiologías infecciosas incluidas a destacar son las infecciones del aparato reproductor masculino con dos casos^{34,35} y femenino con un caso³⁶, infección respiratoria de vías aéreas su-

Tabla 1		Resumen de casos										
Autores y año	Tipo de artículo	n	Sexo/edad (años)	Dosis	Vía	Indicación	Tiempo de inicio de síntomas*	Criterios de Naranjo	Tratamiento concomitante	Comentario	Tratamiento	Remisión de cuadro
Ciprofloxacina												
Mazoki, 2018 ³⁴	Reporte de caso	1	Hombre/36	500mg/día	Oral	Epididimitis	ND	No	ND	El paciente dejó de usar cannabis dos semanas antes del inicio de ciprofloxacina (previo patrón de dependencia desde los 17 años).	Retiro de medicación	Día 5
Ranjan y Praharaj, 2014 ²³	Reporte de caso	1	Mujer/22	IV: 300mg/día por 3 días - Oral: 750mg/día oral por 3 días	IV y oral	Gastroenteritis	ND	6	No	Alucinaciones auditivas y visuales, enlentecimiento psicomotriz, miedo inespecífico. No tenía historia psiquiátrica personal o familiares.	Retiro de medicación	Día 2-3
Ben-Chetrit et al. 2013 ³¹	Reporte de caso	1	Hombre/64	Nd	ND	EPOC exacerbado, bronquiectasias infectadas	Día 4	No	Cefuroxima, ramipril, bromuro de ipatropio inhalador	Tuvo síntomas confusionales puntuales al inicio del cuadro psicótico. Predominaban las alucinaciones visuales.	Retiro de medicación	24 horas
Grimm et al., 2007 ¹⁷	Reporte de caso	1	Mujer/45	500mg/día	Oral	Infección urinaria	Día 7	No	No	Ideas de referencia y persecución con pensamiento concreto y desorganización del mismo. Alucinaciones auditivas. Afecto lábil y tendencia a la agresividad. Sospecha de trastorno esquizoafectivo.	Aripiprazol 15mg/día	Día 9
Steinert y Studemund, 2006 ¹⁸	Reporte de caso	1	Hombre/45	200mg/día	Oral	Infección urinaria	Día 1	No	No	Alucinaciones visuales y delirios de infestación, autolesiones en este contexto. No alteraciones cognitivas ni del afecto. Historia de remplazo valvular, no tenía historia personal psiquiátrica.	Retiro de medicación	Día 2

Tabla 1		Continuación										
Autores y año	Tipo de artículo	n	Sexo/edad (años)	Dosis	Vía	Indicación	Tiempo de inicio de síntomas*	Criterios de Naranjo	Tratamiento concomitante	Comentario	Tratamiento	Remisión de cuadro
Norra et al., 2003 ³³	Reporte de caso	1	Mujer/32	250mg/día	Oral	Tuberculosis	Día 2	No	Isoniazida, etambutol, pirazinamida, rifampicina	Alucinaciones auditivas y visuales y ansiedad. Síntomas confusionales al inicio del cuadro. Hermano con esquizofrenia.	Retiro de medicación	Día 2
Tripathi et al. 2002 ³⁹	Reporte de caso	1	Mujer/27	Nd	Tópico (gotas oftalmológicas)	Conjuntivitis bacteriana	2 horas	No	No	Alucinaciones auditivas y visuales, desorganización del discurso y alteraciones de la conducta. No tenía antecedentes somáticos, psiquiátricos o adictivos.	Retiro de medicación	12 horas
James y Demian, 1998 ²⁴	Reporte de caso	1	Hombre/31	800mg/día	IV	Sepsis de origen intestinal	Día 15	No	Piperacilina, metronidazol, gentamicina, fluconazol	Delirios, alucinaciones visuales y alteraciones de la conducta. No tenía antecedentes psiquiátricos personales.	Retiro de medicación	Día 9
Zabala et al., 1998 ²⁵	Reporte de caso	1	Hombre/58	400mg/día	IV	Diarrea aguda	Día 1	No	Baclofeno	Pacientes con mielitis transversa, vejiga neurógena e infecciones urinarias a repetición.	Retiro de medicación	36 horas
Mulhall and Bergmann, 1995 ¹⁹	Reporte de caso	1	Mujer/62	IV: 800mg/día IV por 1 día Oral: 1000mg/día	IV y oral	Infección urinaria	Día 3	No	No	Alucinaciones, delirios y agitación. No tenía antecedentes psiquiátricos personales.	Retiro de medicación, por agitación haloperidol 5mg en dosis única	Día 1
Reeves, 1992 ³⁵	Reporte de caso	1	Hombre/49	500mg/día	Oral	Prostatitis	Día 2	No	No	El paciente tenía rasgos paranoides pero no cumplía criterio de ningún trastorno.	Tiotixeno 25mg/día	Día 3
Meher et al., 1992 ²⁶	Reporte de caso	1	Mujer/35	1500mg/día	Oral	Sepsis por <i>salmonella typhi</i>	Día 7	No	No	Alucinaciones visuales y conducta violenta de forma puntual. No tenía antecedentes psiquiátricos personales.	Retiro de medicación y Diazepam 10mg en dosis única	Día 3

Tabla 1		Continuación										
Autores y año	Tipo de artículo	n	Sexo/edad (años)	Dosis	Vía	Indicación	Tiempo de inicio de síntomas*	Criterios de Naranjo	Tratamiento concomitante	Comentario	Tratamiento	Remisión de cuadro
McCue y Zandt, 1991 ²⁰	Reporte de casos	2 (solo1 caso cumple criterios)	Mujer/27	750mg/día	Oral	Infección urinaria	Día 5	No	Trimetoprima-sulfametoxazol, zidovudina	Pacientes con infección por VIH. Historia uso de drogas intravenosas en programa de mantenimiento con metadona.	Retiro de fármaco. Haloperidol en dosis variables según necesidad	Día 5
Moxifloxacina												
Higdon et al., 2017 ²⁸	Reporte de caso	1	Mujer/24	400mg/día	IV	Sepsis en contexto de neumonía por neumococo	Día 3	No	Vancomicina, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, hidroxicloquina, prednisona	La paciente tenía lupus eritematoso en manejo con corticoide de forma crónica y estable.	Retiro de medicación	Día 1
Mazhar et al., 2016 ⁴⁰	Reporte de caso	1	Hombre/40	400mg/día	Oral	Bronquitis	Día 3	5	Paracetamol	Alucinaciones auditivas y visuales, ansiedad. No tenía antecedentes psiquiátricos personales o familiares.	Retiro de medicación	20 horas
Ofloxacina												
Chauhan et al., 2013 ¹⁵	Reporte de caso	1	Mujer/5	100mg/día	Oral	Gastroenteritis	Día 1	No	Lamotrigina, ácido valproico, metronidazol y ondansetrón	Antecedente de epilepsia (en tratamiento con lamotrigina y ácido valproico). Recibió ornidazol y ondansetrón de forma concomitante con el ofloxacino. Tras sedación 1 días después mejoró el cuadro.	Sedación (no especifican que tipo)	24 horas
Koul et al., 2009 ²¹	Reporte de caso	1	Mujer/18	800mg/día	Oral	Infección urinaria	Día 2	No	Metronidazol	Retraso y agitación psicomotriz, delirios de referencia y persecución, alucinaciones auditivas, ansiedad y cierta labilidad emocional.	Risperidona 2mg/día y citalopram 20mg/día	Día 4
Bhattacharya et al., 2017 ¹⁶	Reporte de caso	1	Mujer/4	800mg/12hrs	IV y oral	Gastroenteritis	Día 3	3	Ondansetrón	Alucinaciones visuales y táctiles tras sobredosificación con ofloxacino oral.	Olanzapina 2,5mg	Día 3

Tabla 1		Continuación										
Autores y año	Tipo de artículo	n	Sexo/edad (años)	Dosis	Vía	Indicación	Tiempo de inicio de síntomas*	Criterios de Naranjo	Tratamiento concomitante	Comentario	Tratamiento	Remisión de cuadro
Hall et al., 2003 ³⁶	Reporte de casos	2 (solo 1 caso cumple criterios)	Mujer/32	400mg/12hrs	ND	Enfermedad Pélvica Inflamatoria	Día 1	3	ND	Sintomatología delirante de tipo nihilista, angustia psicótica. Antecedente de depresión moderada y trastorno de pánico tratados con fluoxetina y con retiro de dicha medicación 1 año previo al cuadro psicótico.	Retiro de medicación	Día 2
Gatifloxacina												
Adams y Tavakoli, 2006 ²⁹	Reporte de caso	1	Hombre/19	400mg/día	Oral	Neumonía adquirida en comunidad	Día 1	3	Paracetamol, partir de día 3 añaden piperacilina/tazobactam	Presenta ideación paranoide y alucinaciones visuales a las 24 hrs tras administración del gatifloxacino. Antecedente de hermano con trastorno bipolar.	Retiro de medicación	24 horas
Levofloxacina												
Steuber et al., 2018 ³⁰	Reporte de caso	1	Mujer/67	750mg/día	Oral	Neumonía adquirida en comunidad	Día 3	5	Azitromicina, ambrisentan, citrato cálcico, fexofenadina, tramadol, cevimeлина, tadalafil	Antecedente de múltiples patologías reumatológicas. Tuvo un episodio psicótico inducido por esteroides en el pasado. Tomografía con signos de atrofia vs hidrocefalo, sin cambios con respecto a TC de últimos 3 años.	Retiro de medicación y lorazepam 0,5mg; aripiprazol 2,5mg.	Día 3
Kiangkitiwan et al., 2008 ³⁷	Reporte de caso	1	Mujer/42	500mg/día	Oral	Sinusitis e infección urinaria	Día 4	3	Meclizina, guaifencina, fenilpropanolamina	Los síntomas iniciales eran inespecíficos y aparecen en el día 2, los síntomas psicóticos en el día 4. Familiar de 2º grado con trastorno Bipolar.	Retiro de medicación	24 horas

Tabla 1		Continuación										
Autores y año	Tipo de artículo	n	Sexo/edad (años)	Dosis	Vía	Indicación	Tiempo de inicio de síntomas*	Criterios de Naranjo	Tratamiento concomitante	Comentario	Tratamiento	Remisión de cuadro
Takser y Grad, 2017 ⁴¹	Reporte de caso	1	Mujer/22	500mg dosis única	Oral	Infección urinaria	3h	No	No	Alucinaciones visuales, sensación de desrealización, insomnio y pesadillas. No tenía historia psiquiátrica personal, familiar de primer grado con trastorno por uso de cocaína.	Retiro de medicación	Día 3
Moorthy et al., 2008 ³⁸	Reporte de caso	1	Hombre/50	500mg/día	Oral	Celulitis	Día 1	3	Amoxicilina/clavulánico los 10 días previos	Paciente había recibido 10 días de amoxicilina/clavulánico. En el día 10 inicia levofloxacina y en menos de 24h aparecen los síntomas psicóticos.	Retiro de medicación	Día 2
Agu et al., 2015	Reporte de caso	1	Hombre/25	Nd	IV	Neumonía complicada	Día 1	No	Vancomicina, meropenem	Los episodios psicóticos solo sucedían tras la administración intravenosa de levofloxacina.	Retiro de medicación	ND
Norfloxacina												
Jain et al., 1994 ²⁷	Reporte de caso	1	Mujer/ND	800mg/día	IV	Disenteria bacilar	Día 2	No	No	No había antecedentes psiquiátricos personales.	Clorpromazina, diazepam y retiro de medicación	Día 3
Plefloxacina												
Hesslinger et al., 1996 ²²	Reporte de caso	1	Mujer/59	800mg/día	Oral	Infección urinaria	Día 1	No	Paracetamol	En una ocasión previa la paciente ya había presentado sintomatología maniforme con corticoides. El día 1 presenta agitación. Día 9 ingresa por psicosis, algún síntoma hipomaniforme.	Perazina 500mg/día	Día 9
* Tras inicio de antibiótico												
IV: intravenoso; ND: sin información												

periores³⁷, infección dermatológica con un caso³⁸ y un caso de conjuntivitis bacteriana tratada con gotas oftálmicas de ciprofloxacino³⁹.

Vías de administración y dosis

En cuanto a las dosis administradas y las vías de administración utilizadas encontramos que la vía de administración más frecuentemente empleada fue la oral, utilizada en 19 de los 27 casos incluidos^{15-23,29,30,33-38,40,41}. La segunda vía fue la intravenosa (IV) descrita en 8 casos de los 27 casos^{16,19,23-25,27,28,32}. En 3 de estos 8 casos se hizo transición a la administración oral tras haber utilizado la vía IV inicialmente^{16,19,23}. Un caso que se debe mencionar es el caso de un paciente varón de 25 años que recibió tratamiento IV con levofloxacino para el tratamiento de una neumonía complicada, presentando solamente estos síntomas con uso IV³². La vía tópica fue reportada en una ocasión (uso oftálmico); es importante señalar que en este caso los síntomas psicóticos se presentaron tras la administración de la tercera dosis del antibiótico en forma de gotas oftálmicas, y que remitieron a las 12 horas después de su retirada³⁹.

Con respecto a las dosis, en general todos los casos recibieron dosis habituales de cada fármaco, aunque hay que resaltar un caso en el que presentó síntomas psicóticos con sobredosis de uso de ofloxacino¹⁶. En este caso se administró inicialmente dosis intravenosa de 70 mg/día calculado por peso de la paciente y posteriormente se recetó dosis de 100 mg/12 horas vía oral, pero por error se administraron 400mg/12 horas. Tras la administración de la primera dosis equivocada por vía oral, se inició la sintomatología psicótica¹⁶. No se encontraron publicaciones que reportaran otras vías de administración.

Medicación concomitante

En 11 de los 27 casos incluidos se documentó la administración concomitante de otros antibióticos^{15,20,21,24,28-33,36,38}. El antimicrobiano concomitante con más frecuencia utilizado fue el metronidazol^{15,21,24,36}. Otros fármacos simultáneamente utilizados con cierta frecuencia fueron el paracetamol^{22,29,40}, y el ondansetron^{15,16}. Únicamente en 3 casos no se reportaba si se estaba administrando otro tratamiento de forma concomitante^{26,34}.

Presentación clínica y tratamiento

En referencia a la sintomatología, los síntomas psicóticos más frecuentemente descritos fueron las alucinaciones visuales, alteraciones del contenido del pensamiento en forma de ideas delirantes, y las alteraciones conductuales.

Estos síntomas se presentaban de forma simultánea, y sin otra sintomatología psicopatológica mayor acompañante, en la mayoría de los casos reportados^{16-19,21-24,26-29,31-36,39-41}. A pesar de que en 3 de los 27 casos incluidos en la revisión se describía sintomatología sugestiva de un estado confusional agudo^{15,25,37} se decidió incluir estos reportes dado que dichos síntomas fueron puntuales (pocas horas) y probablemente eran enmarcados en un estado de desorganización del curso del pensamiento y de la conducta. Además, observando la evolución clínica de cada caso predominaba la sintomatología psicótica.

El tiempo de inicio de la sintomatología psicótica tras la instauración del tratamiento con quinolonas entre los casos incluidos en nuestra revisión fue muy variable (entre horas y días). Únicamente 2 casos superaban los 8 días tras la administración de la primera dosis^{17,24}. En la mayoría de los casos, la sintomatología psiquiátrica remitió en las primeras 72 horas tras la retirada de la quinolona. En 8 casos la sintomatología psicótica se resolvió antes de cumplirse las 24 horas tras la retirada del medicamento^{15,19,28,29,31,37,39,40}.

Respecto a las medidas realizadas para controlar la sintomatología psicótica en todos los casos descritos se retiró la quinolona como parte del manejo terapéutico. En 15 de los 27 reportes de casos incluidos en nuestra revisión, la retirada de la quinolona fue la principal medida que se tomó^{18,23,25,28,29,31-34,36,38-41}. En algunos casos fue necesario el uso de antipsicóticos concomitantemente con la retirada de la quinolona. Los antipsicóticos con mayor frecuencia empleados fueron el haloperidol y aripiprazol, con dos casos de cada uno^{17,19,20,30}. Otros antipsicóticos utilizados fueron: olanzapina, risperidona, tiotixeno, clorpromazina y perazina, que fueron usados en 1 caso cada uno^{16,19,21,22,27}. Otros psicofármacos usados fueron el diazepam^{26,27} y el lorazepam³⁰.

Entre los casos incluidos, únicamente tres habían presentado previamente sintomatología psiquiátrica, que había remitido completamente en el momento en que se inició el tratamiento antibiótico con quinolonas^{22,30,36}. Se reporta el caso de una paciente de 32 años que había presentado un episodio depresivo mayor un año antes del tratamiento con ofloxacino³⁶. Recibió tratamiento con fluoxetina y la sintomatología depresiva remitió completamente³⁶. En otros dos reportes de casos se describen un caso con antecedentes de haber sufrido un episodio psicótico relacionado con uso de esteroides para el tratamiento del lupus eritematoso³⁰, y en otro caso un episodio maníaco inducido por esteroides²²; ambos cuadros habían remitido completamente antes del momento en que los pacientes recibieron tratamiento con quinolonas. Por otra parte, hay dos casos que reportaban uso de sustancias tóxicas: en el primero, un hombre de 36 años que recibió tratamiento con ciprofloxacino para epididimitis, había estado consumiendo cannabis en patrón de dependencia desde los 17 años y el último consumo se había

dado 2 semanas antes del inicio de la pauta de antibiótico³⁴. El otro caso era un paciente con historia de virus de la inmunodeficiencia humana y uso de drogas por vía intravenosa²⁰.

En cuanto a antecedentes familiares se reportó un caso de una paciente con un hermano con esquizofrenia³³, y por último, en otros dos reportes se describen antecedentes de familiares con trastorno bipolar^{29,37}.

Es importante destacar que en algún caso hubo sospecha de que el episodio psicótico inducido por quinolonas podría ser un primer episodio de un trastorno psicótico primario. Así, Grimm et al. (2007)¹⁷ describen que el caso reportado de episodio psicótico inducido por ciprofloxacino podría ser parte de un trastorno esquizoafectivo, y que por lo tanto, era importante observar la evolución del mismo.

DISCUSIÓN

A pesar de la frecuencia con la que parece ser descrita la psicosis inducida por fluoroquinolonas en la literatura, son pocos los artículos encontrados que correspondan específicamente con este cuadro diagnóstico (trastorno psicótico inducido por quinolonas) y no consideren otras entidades diagnósticas que con frecuencia pueden ser confundidas con trastornos del espectro psicótico (e.g. delirium). De las tres quinolonas más frecuentemente encontradas en esta revisión (ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino) hay que mencionar que, aunque podría sugerir que tienen una cierta mayor capacidad de generar psicosis, es más probable que se relacione con la frecuencia de prescripción de estas quinolonas, especialmente ciprofloxacino y levofloxacino^{7,10}. Es importante señalar que el ciprofloxacino se describe frecuentemente en revisiones realizadas sobre efectos adversos en SNC. Por ejemplo, Sellick et al. (2017) señala prevalencias de hasta un 3.6% de delirium/psicosis en pacientes mayores tratados con esta quinolona.¹⁰ El ofloxacino tiene una alta frecuencia de reportes de efectos adversos en SNC, por lo que algunos autores señalan que puede estar sobrerrepresentado dada la baja tasa de prescripción y una gran alarma en cuanto a efectos adversos de esta quinolona⁷. El L-isómero del ofloxacino, el levofloxacino desde su aparición se describe como más seguro¹ y con nulas o bajas tasas de psicosis (1 en un millón de prescripciones)^{10,42}, sin embargo, en esta revisión parece ser la tercera quinolona implicada. Esto puede deberse a la elevada frecuencia en su prescripción¹⁰.

Respecto a la vía de administración, la mayor parte de los casos reportados señalan la vía oral e intravenosa, siendo lo esperable dado que son las vías más usadas⁵. Generalmente se prefiere en infecciones graves la vía intravenosa por la gran biodisponibilidad del tratamiento⁴³, y por esa misma mayor biodisponibilidad se esperaría que los efectos adversos fueran más frecuentes. Sin embargo, en el caso del

ciprofloxacino no parece haber diferencias en cuanto a los efectos adversos entre estas dos vías⁴⁴, aunque hemos de destacar el caso de Agu et al. (2015) donde señalan que el paciente presentó síntomas psicóticos con el uso intravenoso de ciprofloxacino y no con el uso oral de esta medicación.³² Finalmente, es importante destacar el caso encontrado de psicosis inducida por ciprofloxacino oftálmico³⁹. Este caso es interesante dado que la utilización de quinolonas por vía tópica/oftálmica usualmente es en dosis bajas, aun así se sabe que algunas quinolonas se absorben vía oftálmica y llegan a tener una representación sistémica⁴⁵. Por lo que este caso podría implicar que incluso dosis bajas de ciprofloxacino podrían generar síntomas psicóticos.

La ITU fue la causa más frecuentemente encontrada en nuestros casos por la que se prescribió alguna quinolona. La presencia de ITU en pacientes con psicosis parece ser frecuente, llegándose a describir prevalencias de hasta 21%⁴⁶⁻⁴⁸. Es importante tener en cuenta que se desconocen muchos de los mecanismos por los cuales una ITU (u otras infecciones) pueden generar o precipitar cuadros neuropsiquiátricos, pudiendo ser una mezcla de mecanismos y donde los factores inflamatorios podrían ser de gran relevancia⁴⁷. La segunda infección más frecuente en los casos encontrados es la infección del tracto gastrointestinal. En la actualidad hay un gran interés en la microbiota gastrointestinal y los trastornos mentales⁴⁹, describiéndose un gran potencial en esta área de la investigación para entender mejor trastornos como la esquizofrenia⁴⁹. Si tenemos en cuenta que los antibióticos en general alteran la microbiota gastrointestinal⁵⁰, podríamos suponer que esta alteración de la microbiota podría al menos en parte explicar algunos de los cuadros descritos en la revisión actual. Analizando todo lo anterior, se podría hipotetizar que no sólo el uso de una quinolona específica podría relacionarse con los síntomas sino también la infección adyacente, los factores inflamatorios y las alteraciones de la microbiota.

En general, la aparición de síntomas psicóticos ocurrió en los primeros días de inicio de las diferentes quinolonas, siendo un criterio importante para observar causalidad. La retirada de la quinolona fue la medida más importante para el abordaje de los cuadros psicóticos inducidos, aunque en algunos casos se pautaron antipsicóticos o benzodiazepinas (como *off label*). La remisión del cuadro clínico fue rápida en general, siendo pocos los casos que tuvieran presencia de síntomas más allá del quinto día y solamente dos casos tuvieron remisión más allá del octavo día.

Es importante tener en cuenta que en algunos de los casos descritos había sospecha de que, aunque la quinolona precipitó la psicosis, podría ser un primer episodio psicótico de una psicosis primaria (e.g. esquizofrenia), por lo que debería ser necesario un seguimiento para poder hacer un diagnóstico más preciso¹⁷. Aunque el hecho de existir un an-

tecedente de psicosis primaria personal era un criterio de exclusión para la presente revisión, varios de los pacientes tenían antecedentes psiquiátricos relevantes. Entre ellos el uso de sustancias, que como es bien conocido son un factor de riesgo para presencia de psicosis⁵¹. Sin embargo, es importante resaltar que algunos de los casos señalan que había abstinencia a las mismas cuando presentaron los síntomas psicóticos³⁴. Por otra parte, uno de los casos tenía antecedente familiar de esquizofrenia, siendo ello un factor de riesgo para presencia de trastornos psicóticos^{33,52}.

Por otra parte, varios casos tenían prescritos diversos fármacos concomitantemente, aunque cabe destacar que, en casi todos, la quinolona fue la medicación final que precipitó los síntomas psicóticos. En esta línea, varias familias de antibióticos se han asociado con sintomatología psicótica^{8,53}. Otros fármacos como el paracetamol y el ondansetron fueron medicaciones frecuentemente prescritas. El paracetamol ha sido muy rara vez reportado en casos de psicosis⁵⁴, mientras que el ondansetron se ha estudiado como un tratamiento coadyuvante en el tratamiento de trastornos psicóticos^{55,56}.

Esta revisión tiene ciertas limitaciones dado que no en todos los casos había criterios de causalidad claros (e.g. criterios de Naranjo¹⁴). En algunos casos además hay uso de otros fármacos que podrían asociarse con síntomas psicóticos. Finalmente, es posible que en la descripción de cada caso haya síntomas que no fueron del todo descritos, y de esta forma podría existir cierto sesgo por la posibilidad de ser cuadros similares catalogados simplemente como "psicosis" (e.g. cuadros afectivos con síntomas psicóticos o delirium). Por otra parte, la revisión actual es exhaustiva y trata de abarcar de una forma sistemática los casos en que las quinolonas han inducido síntomas psicóticos francos y que cumplían criterios de trastornos psicóticos inducidos.

Las quinolonas presentan diversos efectos neuropsiquiátricos, siendo las psicosis uno de ellos. No parece existir un patrón específico, aunque en la revisión actual hay algunas infecciones (e.g. infecciones urinarias) y quinolonas más frecuentemente implicadas (e.g. ciprofloxacino, levofloxacino), así como la posibilidad de presencia de ciertos antecedentes familiares y personales predisponentes. Aunque el mecanismo exacto no es del todo conocido, clínicamente es importante tener en cuenta este efecto adverso dada la alta frecuencia de prescripción de estos fármacos y la gravedad que implica la presencia de síntomas psicóticos. Finalmente, es importante realizar más investigaciones en esta área.

FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha recibido financiación pública o privada.

BIBLIOGRAFÍA

- Mandell L, Tillotson G. Safety of fluoroquinolones: An update. *Can J Infect Dis*. 2002;13(1):54-61.
- Owens RC Jr, Ambrose PG. Clinical use of the fluoroquinolones. *Med Clin North Am*. 2000;84(6):1447-69.
- Sood D, Kumar N, Singh A, Sakharkar MK, Tomar V, Chandra R. Antibacterial and Pharmacological Evaluation of Fluoroquinolones: A Chemoinformatics Approach. *Genomics Inform*. 2018;16(3):44-51.
- Rubinstein E. History of quinolones and their side effects. *Chemotherapy*. 2001;47:3-8.
- Walker RC, Wright AJ. The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(12):1249-59.
- Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008;47(6):735-43.
- Tomé AM, Filipe A. Quinolones. *Drug Saf*. 2011;34(6):465-88.
- Mostafa S, Miller BJ. Antibiotic-associated psychosis during treatment of urinary tract infections: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(4):483-90.
- Schmuck G, Schürmann A, Schlüter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(7):1831-6.
- Sellick J, Mergenhagen K, Morris L, Feuz L, Horey A, Risbood V, et al. Fluoroquinolone-Related Neuropsychiatric Events in Hospitalized Veterans. *Psychosomatics*. 2018;59(3):259-66.
- Heidelbaugh JJ, Holmstrom H. The perils of prescribing fluoroquinolones. *J Fam Pract*. 2013;62(4):191-7.
- Moher, D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(4):264.
- Psychiatric Association A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: Editorial Médica Panamericana; 2013.
- Naranjo CA, Busto U, Sellars EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
- Chauhan U, Shanbag P, Kashid P. Ofloxacin-induced hallucinations. *Indian J Pharmacology*. 2013;45(2):189-90.
- Bhattacharya A, Sharan R, Praharaj SK. High dose ofloxacin-induced bimodal hallucinations in a 4 years old child. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(4):416-7.
- Grimm O, Alm B. A Case of Ciprofloxacin-Induced Acute Polymorphic Psychosis With a Distinct Deficit in Executive Functions. *Psychosomatics*. 2007;48(3):269.
- Steinert T, Studemund H. Acute Delusional Parasitosis under Treatment with Ciprofloxacin. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(4):159-60.
- Mulhall JP, Bergmann LS. Ciprofloxacin-induced acute psychosis. *Urology*. 1995;46(1):102-3.
- McCue JD, Zandt JR. Acute psychoses associated with the use of ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Med*. 1991;90(4):528-9.
- Koul S, Bhan-Kotwal S, Jenkins H, Carmaciu C. Organic psychosis induced by ofloxacin and metronidazole. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2009;70(4):236-7.
- Hesslinger B, Hellwig B, Sester U, Walden J, Berger M. An acute psychotic disorder caused by pefloxacin: A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996;20(2):343-7.
- Ranjan A, Praharaj SK. Ciprofloxacin-Induced Psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(1):E36-7.
- James EA, Demian AZ. Acute psychosis in a trauma patient due

- to ciprofloxacin. *Postgrad Med J*. 1998;74(869):189-90.
25. Zabala S, Gascón A, Bartolomé C, Castiella J, Juyol M. [Ciprofloxacin and acute psychosis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998;16(1):42.
 26. Meher LK, Tripathy D, Acharya S. Ciprofloxacin induced psychosis. *J Assoc Physicians India*. 1992;40(6):418-9.
 27. Jain AP, Diwan SK, Chandra K. Acute psychosis with Norfloxacin. *J Assoc Physicians India*. 1994 Oct;42(10):844.
 28. Higdon E, Twilla JD, Sands C. Moxifloxacin-Induced Visual Hallucinations: A Case Report and Review of the Literature. *J Pharm Pract*. 2017;30(3):375-7.
 29. Adams M, Tavakoli H. Gatifloxacin-Induced Hallucinations in a 19-Year-Old Man. *Psychosomatics*. 2006;47(4):360.
 30. Steuber H, Williams D, Rech MA. Leave the levofloxacin? A case report of levofloxacin-induced psychosis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(8):1528.
 31. Ben-Chetrit E, Rothstein N, Munter G. Ciprofloxacin-induced psychosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):4079.
 32. Agu C, Bhattarai B, Basunia RA, Oke V, Quist J, Schmidt FM, et al. Levofloxacin-Induced Acute Psychosis. A Case Report. *Chest*. 2015;148(4):209A.
 33. Norra C, Skobel E, Breuer C, Haase G, Hanrath P, Hoff P. Ciprofloxacin induced acute psychosis with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Psychiatry*. 2003;18(5):262-3.
 34. Rossi G, Mazoki K. Acute psychosis after treatment of epididymitis with ciprofloxacin. *Cureus*. 2018;10(5):e2605
 35. Reeves RR. Ciprofloxacin-Induced Psychosis. *Ann Pharmacother*. 1992;26(7-8):930-1.
 36. Hall CE, Keegan H, Rogstad K. E. Psychiatric side effects of ofloxacin used in the treatment of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2003;14(9):636-7.
 37. Kiangkitiwan B, Doppalapudi A, Fonder M, Solberg K, Bohner B. Levofloxacin-induced delirium with psychotic features. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Jul-Aug;30(4):381-3.
 38. Moorthy N, Raghavendra N, Venkatarathnamma PN. Levofloxacin induced psychosis. *Indian J of Psychiatry*. 2008;50(1):57-8.
 39. Tripathi A, Chen SI, O'Sullivan S. Acute psychosis following topical use of ciprofloxacin. *Arch Ophthalmology*. 2002;120(5):665-6.
 40. Mazhar F, Akram S, Haider N. Moxifloxacin-induced acute psychosis: A case report with literature review. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(4):294-6.
 41. Takser L, Grad R. Acute psychotic symptoms following a single dose of levofloxacin. *Clin Case Rep*. 2017;5(12):2136-7.
 42. Carbon C. Comparison of Side Effects of Levofloxacin versus Other Fluoroquinolones. *Chemotherapy*. 2001;47(Suppl 3):9-14.
 43. Cyriac J, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2014;5(2):83.
 44. Heyd A, Haverstock D. Retrospective analysis of the safety profile of oral and intravenous ciprofloxacin in a geriatric population. *Clin Ther*. 2000;2(10):1239-50.
 45. Smith A, Pennefather PM, Kaye SB, Hart CA. Fluoroquinolones: place in ocular therapy. *Drugs*. 2001;61(6):747-61.
 46. Carson CM, Phillip N, Miller BJ. Urinary tract infections in children and adolescents with acute psychosis. *Schizophr Res*. 2017;183:36-40.
 47. Chae JH, Miller BJ. Beyond Urinary Tract Infections (UTIs) and Delirium: A Systematic Review of UTIs and Neuropsychiatric Disorders. *J Psychiatr Pract*. 2015;21(6):402-11.
 48. Graham KL, Carson CM, Ezeoke A, Buckley PF, Miller BJ. Urinary tract infections in acute psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(4):379-85.
 49. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Regueiro B, Spuch C, de Las Heras ME, Vázquez-Noguerol Méndez R, et al. The role of the gut microbiota in schizophrenia: Current and future perspectives. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(8):571-85.
 50. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut*. 2016;65(11):1906-15.
 51. Marenmani AG, Rovai L, Rugani F, Bacciardi S, Dell'Osso L, Marenmani I. Substance abuse and psychosis. The strange case of opioids. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(3):287-302.
 52. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15067.
 53. Neufeld NH, Mohamed NS, Grujich N, Shulman K. Acute Neuropsychiatric Symptoms Associated With Antibiotic Treatment of Helicobacter Pylori Infections: A Review. *J Psychiatr Pract*. 2017;23(1):25-35.
 54. Servis M, Connolly B. Acute psychosis associated with acetaminophen overdose. *Gen Hosp Psychiatry*. 1997;19(2):149-50.
 55. Tampi RR, Maksimowski M, Lingamchetty T, Farheen SA. Is ondansetron beneficial for psychosis associated with dementia? *Ann Clin Psychiatry*. 2018;30(3):200-6.
 56. Bennett AC, Vila TM. The role of ondansetron in the treatment of schizophrenia. *Ann Pharmacother*. 2010;44(7-8):1301-6.