

# Efectos adversos relacionados con la interacción farmacológica entre tizanidina, duloxetina y ciprofloxacino

K.P. Rojas-Coutto<sup>1</sup>, M. Larrosa-García<sup>2</sup>, LI. Montesinos-Magraner<sup>1</sup>, X. Segura-Navarro<sup>3</sup>, A. Falco<sup>3</sup>, L. Girona-Brumós<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico especialista. Unidad de Lesionados Medulares. Servicio de Rehabilitación. Área de Traumatología.

<sup>2</sup>Farmacéutica Residente. Área de Traumatología. <sup>3</sup>Médico residente. Unidad de Lesionados Medulares. Servicio de Rehabilitación.

Área de Traumatología. <sup>4</sup>Farmacéutico especialista. Servicio de Farmacia. Área de Traumatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

## RESUMEN

La tizanidina es un fármaco utilizado frecuentemente de forma crónica en pacientes con una lesión medular (LM) para reducir la espasticidad, una de las complicaciones de la lesión. La duloxetina es un antidepresivo muy común, y ambos fármacos presentan un metabolismo hepático mediado por la isoenzima CYP1A2, por lo que, al asociarlo con inhibidores potentes de esta isoenzima, la exposición al fármaco y el riesgo de toxicidad aumentan de forma significativa. El ciprofloxacino es una quinolona de uso frecuente en infecciones del tracto urinario (ITU), además es un potente inhibidor de la CYP1A2. En este artículo se presenta el caso de un paciente con LM en tratamiento con tizanidina y duloxetina, que recibió ciprofloxacino para el tratamiento de una ITU comunitaria.

El paciente acudió al hospital con un cuadro de somnolencia y desorientación y un episodio de amnesia, que se atribuye a la interacción farmacológica entre duloxetina, tizanidina y ciprofloxacino.

**Palabras clave:** Ciprofloxacino, tizanidina, duloxetina, interacción farmacológica.

## ABSTRACT

### Adverse effects connected with the pharmacological interaction between tizanidine, duloxetine and ciprofloxacin

Tizanidine is a drug often put to chronic use for patients with a medullary lesion (ML) to reduce spasticity, one of the complications of the lesion. Duloxetine is a very common antidepressant, and both drugs display a hepatic metabolism mediated by the isoenzyme CYP1A2, so that when it is associated with powerful inhibitors of this isoenzyme, exposure to the drug and the risk of toxicity increase significantly. Ciprofloxacin is a quinolone often used with urinary tract infections (UTIs), and is also a powerful inhibitor of CYP1A2. This paper describes the case of a patient affected by LM treated with tizanidine and duloxetine, who was given ciprofloxacin to treat a community-acquired UTI. The patient went to hospital with symptoms of drowsiness and disorientation and an episode of amnesia, which were attributed to the drug interaction between duloxetine, tizanidine and ciprofloxacin.

**Keywords:** Ciprofloxacin, tizanidine, duloxetine, drug interaction.

## Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son una de las complicaciones del tratamiento farmacológico. Algunas de ellas pueden deberse a las interacciones farmacológicas (IF), y la mayoría son previsibles o detectables, ya que aparecen como consecuencia de un aumento de la toxicidad o falta de efectividad

del fármaco objeto de la interacción. Las IF están ampliamente descritas en la bibliografía; sin embargo, se producen con relativa frecuencia, especialmente en pacientes crónicos y polimedicados (es decir, los que reciben 5 o más fármacos).

Los pacientes con una lesión medular (LM), como el caso que se presenta, son crónicos y polimedicados, ya que precisan tratamiento farmacológico para paliar las complicaciones derivadas de su lesión: dolor neuropático, ITU, depresión, estreñimiento, espasti-

### Correspondencia:

K.P. Rojas-Cuotto.

Correo electrónico: [kprojas@vhebron.net](mailto:kprojas@vhebron.net)

cidad y otras. Estos efectos generan un elevado riesgo de sufrir IF. En el contexto hospitalario, gracias a la especialización y a la colaboración interdisciplinaria de diferentes profesionales, las IF son conocidas y generalmente evitadas.

El caso que se presenta es consecuencia de la interacción de tizanidina y duloxetina con ciprofloxacino. La tizanidina es una molécula utilizada en el tratamiento de la espasticidad en las LM, mientras que la duloxetina actúa como antidepresivo. Ambos fármacos presentan un metabolismo fundamentalmente hepático mediado por el complejo enzimático CYP1A2.

Por otra parte, el ciprofloxacino es un antibiótico ampliamente utilizado para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio y urinario en la comunidad. Presenta un potente efecto inhibidor de la CYP1A2, por lo que su administración concomitante con moléculas sustrato de la CYP1A2, como duloxetina y tizanidina, provoca la inhibición del metabolismo de éstas, la elevación de sus concentraciones plasmáticas y un mayor riesgo de que provoquen toxicidad.

### Presentación del caso

A continuación, se describe el caso de un paciente de 47 años de edad, con una LM completa sensitivo-motora crónica de grado D2 ASIA A, tras un accidente de tráfico, y una amputación supracondílea femoral

bilateral causada por la complicación de úlceras por presión. Su tratamiento habitual se recoge en la tabla 1.

En julio de 2017 el paciente presentó clínica de disreflexia autónoma con sudoración, taquicardia, hipertensión arterial y cefalea, motivos por los cuales acudió a su médico de cabecera. En el centro de atención primaria se le realizó una prueba diagnóstica de orina rápida (Labstick®), que resultó positiva para ITU, por lo que se inició tratamiento con ciprofloxacino 500 mg/12 h v.o.

Tres días después, el paciente acudió a urgencias del Hospital Univeritari Vall d'Hebron por persistencia de los síntomas, ausencia de deposiciones y tensión abdominal. En el momento de su evaluación se encontraba hemodinámicamente estable, con presión arterial de 157/110 mmHg, y afebril. Se le realizó un análisis de sedimento de orina, en el que se observó la presencia de leucocituria sin bacteriuria, por lo que se decidió administrar laxantes, doxazosina como antihipertensivo, suspender el ciprofloxacino e iniciar una pauta de cefuroxima. El paciente no presentaba espasticidad, pero se detectó una marcada somnolencia y desorientación temporoespacial y personal, que nos llevaron a valorar la necesidad de realizar un estudio de imagen del sistema nervioso central; sin embargo, al no presentar focalidad neurológica, se decidió diferir la realización de una tomografía computarizada craneal urgente.

Tabla 1

Medicación habitual por vía oral del paciente			
Fármaco	Dosis (mg)	Frecuencia (h)	Fecha de inicio
Omeprazol	20	24	Junio de 2008
Buscapina	10	24	Julio de 2016
Metformina	850	12	Mayo de 2016
Sitagliptina	100	24	Mayo de 2016
Ácido acetilsalicílico	100	24	Junio de 2008
Gabapentina	400	8	Diciembre de 2011
Baclofeno	25	12	Junio de 2008
Bromazepam	1,5	24	Mayo de 1998
Duloxetina	60	24	Octubre de 2016
Tizanidina	6	12	Enero de 2012 (inicio en 2008 con dosis inferiores)

Tras ser valorado en urgencias por el servicio de rehabilitación, el paciente se trasladó a la unidad de lesionados medulares (ULM), donde ingresó para el estudio del caso descrito y para pautar tratamiento de la disreflexia autónoma y de la infección de orina. Durante su ingreso en la ULM, se mantuvo somnoliento, bradipsíquico y apático. En la anamnesis refirió un episodio amnésico de lo sucedido en los días previos en la sala de urgencias, así como una reducción de la espasticidad respecto a la habitual. A los 3 días de su ingreso, el paciente se encontraba consciente, orientado y despierto, y refería un aumento de la espasticidad.

En función de los síntomas observados, se sospecha una posible IF de tizanidina y duloxetina con ciprofloxacino. Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos específicas, como la herramienta de análisis de interacciones Medinteract<sup>1</sup>, PubMed y las fichas técnicas de los fármacos implicados<sup>2,3</sup>.

### Discusión

Debido a la secuencia temporal de los eventos, y en función de los mecanismos de metabolización de los fármacos, se consideró que el cuadro de desorientación observado en el paciente probablemente se debía a la IF de tizanidina y duloxetina con ciprofloxacino.

A continuación, para establecer la posible IF, se revisarán los efectos adversos y los mecanismos metabólicos de los fármacos implicados.

El ciprofloxacino es un antibiótico muy conocido con estructura de quinolona. La tizanidina es un agonista del receptor  $\alpha$ -2 presináptico que, en caso de intoxicación, puede provocar un cuadro derivado de su efecto simpaticolítico, descenso de la presión arterial y frecuencia cardiaca, hipoactividad, fatiga, flaccidez, somnolencia e incluso alucinaciones visuales y auditivas. En el caso de la duloxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, la sobredosificación conlleva un aumento de la actividad serotoninérgica que cursa con náuseas, cefalea, hipertensión arterial, taquicardia, somnolencia y mareos; puede llegar a desencadenar un síndrome serotoninérgico, que provoca agitación, alucinaciones, hiperreflexia y coma en casos extremos (tabla 2).

Tabla 2

Efectos de la sobredosis por duloxetina y tizanidina	
Duloxetina	Tizanidina
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia</li> <li>• Coma</li> <li>• Convulsiones</li> <li>• Vómitos</li> <li>• Síndrome serotoninérgico:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Confusión</li> <li>– Taquicardia</li> <li>– Hipertensión</li> <li>– Rigidez</li> <li>– Sudoración</li> <li>– Hipertermia</li> <li>– Ansiedad</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia</li> <li>• Coma</li> <li>• Agitación</li> <li>• Vómitos</li> <li>• Confusión</li> <li>• Bradicardia</li> <li>• Hipotensión</li> <li>• Flaccidez</li> </ul>

Cabe destacar que una sobredosis simultánea de tizanidina y duloxetina puede dar lugar a un cuadro particular difícil de identificar. Por una parte, debido a los efectos antagónicos de duloxetina y tizanidina sobre el sistema simpático, no se detectarán los cambios en la presión arterial asociados a cada tratamiento; sin embargo, los síntomas inducidos por ambas moléculas (como la somnolencia y la desorientación) pueden verse exacerbados.

El ciprofloxacino es un antibiótico con estructura de quinolona con un potente efecto inhibidor de la isoenzima CYP1A2, un complejo enzimático que participa en la metabolización hepática de numerosos fármacos, entre ellos la tizanidina y la duloxetina; por ello, las fichas técnicas de estos fármacos desaconsejan su asociación con ciprofloxacino<sup>2,3</sup>.

La interacción entre tizanidina y ciprofloxacino está ampliamente documentada en la bibliografía. Se ha descrito un caso en que la administración concomitante de ambos fármacos generó un aumento del área bajo la curva de la tizanidina de hasta 10 veces<sup>4</sup>. Este efecto desencadenó síntomas potencialmente muy graves (hipotensión y bradicardia), o perturbadores para el paciente (desorientación y alucinaciones). Además, las consecuencias de esta interacción están recogidas en la bibliografía, que incluye otros casos

clínicos con cuadros similares relacionados con la misma interacción<sup>2,5-9</sup>. También se han descrito casos de pacientes que han sufrido alucinaciones<sup>8</sup> e hipotensión grave<sup>9</sup>.

En el caso de la duloxetina, la evidencia es más escasa, a pesar de que su interacción con ciprofloxacino también se ha descrito en las fichas técnicas de ambos fármacos<sup>3,5</sup>. Hay datos de un caso de síndrome serotoninérgico como consecuencia de la administración de duloxetina y ciprofloxacino<sup>10</sup>.

Cabe destacar que no se ha encontrado ningún caso publicado que presente un cuadro de amnesia como el que se describe, y este efecto adverso no se incluye en las fichas técnicas de ciprofloxacino ni duloxetina. Sin embargo, el sistema de Farmacovigilancia Europeo<sup>11</sup> sí recoge numerosos informes de sospecha de amnesia secundaria a estos fármacos: 205 sospechas de amnesia secundaria a duloxetina y 15 en el caso de tizanidina, hasta septiembre de 2017.

Se concluye que la amnesia observada en este paciente puede ser consecuencia de un efecto sinérgico de las sobredosis de duloxetina y tizanidina desencadenadas por ciprofloxacino.

Finalmente, es importante destacar que las interacciones múltiples de fármacos son especialmente complejas. Su identificación puede ser difícil si las consecuencias de las sobredosificaciones, como ocurre en este caso, tienen efectos parcialmente antagónicos que oculten los síntomas típicos de la sobredosificación. Por otra parte, su manejo también se hace más complicado debido a la imprevisibilidad del comportamiento farmacocinético de los fármacos implicados, lo que puede aumentar la variabilidad interindividual. Así, la farmacoterapia de los pacientes polimedcados debe ser estrechamente supervisada para prevenir estas situaciones. Concretamente, es importante destacar que en esta población de pacientes con LM, en los que suelen utilizarse múltiples fármacos de forma crónica y que también presentan con frecuencia complicaciones infecciosas con las ITU, la opción del tratamiento con ciprofloxacino debe ser evaluada individualmente, considerando la posibilidad de una IF como la descrita.

## Conclusiones

Tizanidina y duloxetina presentan una IF con ciprofloxacino en el metabolismo, provocando cuadros clínicos graves que pueden manifestarse con distinta sintomatología, como alteración de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, somnolencia, desorientación e incluso alucinaciones. El caso descrito resulta novedoso por incluir varios fármacos en la IF, con un efecto sinérgico que desencadena amnesia, un síntoma que no se había descrito previamente. Los tratamientos que se comentan son frecuentes en los pacientes con una LM, por lo que es necesario realizar un esfuerzo por parte de los profesionales sanitarios con el fin de conocer los posibles riesgos para el paciente derivados de su asociación, evitándola si es posible. ■

## Bibliografía

1. Medinteract [consultado en octubre de 2017]. Disponible en [www.medinteract.net](http://www.medinteract.net)
2. AEMPS. Ficha técnica de tizanidina Sirdalud® [consultado en octubre de 2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/58313/FichaTecnica\\_58313.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/58313/FichaTecnica_58313.html)
3. AEMPS. Ficha técnica de duloxetina [consultado en octubre de 2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/79739/FichaTecnica\\_79739.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/79739/FichaTecnica_79739.html)
4. Henney HR, Runyan JD. A clinically relevant review of tizanidine hydrochloride dose relationships to pharmacokinetics, drug safety and effectiveness in healthy subjects and patients. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(2): 314-324.
5. AEMPS. Ficha técnica de ciprofloxacino [consultado en octubre de 2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/62485/FichaTecnica\\_62485.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/62485/FichaTecnica_62485.html)
6. Momo K, Homma M, Kohda Y, Ohkoshi N, Yoshizawa T, Tamaoka A. Drug interaction of tizanidine and ciprofloxacin: case report. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 80(6): 717-719.
7. Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonwn PJ. Ciprofloxacin greatly increases concentration and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76(6): 598-606.
8. Montesinos-Magraner LI, Gasó-Gasó I, Ramírez-Garcerán L, Lalueza-Broto MP, Juárez-Giménez JC, Girona-Brumós L. Alucinaciones visuales y auditivas secundarias a la interacción farmacológica entre tizanidina y ciprofloxacino. *Pharm Care Esp.* 2013; 15(4): 157-159.
9. Abd-Elsayed A, Elsharkawy H, Sakr W. A severe interaction between tizanidine and ciprofloxacin. *J Clin Anesthesiol.* 2015; 27(8): 698.
10. Sarısoy G, Kaçar OF, Pazvanoğlu O. Serotonin syndrome associated with a duloxetine-ciprofloxacin combination: a case report. *Bull Clin Psychopharmacol.* 2012; 22: N.1.
11. Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas [consultado en octubre de 2017]. Disponible en: [http://www.adrreports.eu/es/search\\_subst.html#](http://www.adrreports.eu/es/search_subst.html#)