

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 16, n.º 1 • enero - febrero 2018



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Neuropatía periférica por medicamentos
- Ácido valproico: actuaciones de la administración sanitaria en relación con las alertas de seguridad

Neuropatía periférica por medicamentos ■

La **neuropatía periférica** es una enfermedad del sistema nervioso que consiste en la afectación de uno o más nervios periféricos, y varía según ubicación, etiología, sintomatología y gravedad. Por definición, las neuropatías periféricas no afectan al sistema nervioso central; por lo tanto, los nervios craneales olfativo y óptico no se cuentan entre los nervios periféricos.¹

Se estima que la neuropatía periférica tiene una prevalencia de entre un 2% y 17%. Existe una amplia variedad de etiologías que pueden causar neuropatía periférica, como infecciones bacterianas (lepra, enfermedad de Lyme) y víricas (VIH, herpesvirus), trastornos inmunitarios o inflamatorios (gammapatías, amiloidosis), trastornos vasculares (crioglobulinemia), trastornos metabólicos (diabetes *mellitus*, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo, porfiria, carencia nutricional de vitamina B₁₂ o cobre), síndromes paraneoplásicos, trastornos hereditarios, trastornos físicos (traumatismos o compresiones nerviosas), tóxicos (alcohol, arsénico, plomo, pesticidas, herbicidas, etc.), y también varios medicamentos.²

La **neuropatía periférica inducida por medicamentos** a menudo se presenta como una polineuropatía de predominio sensitivo en forma de parestesias y pérdida de sensibilidad, que puede ir acompañada de dolor distal, a veces en forma de guante y calcetín. Los síntomas motores y autonómicos no suelen ser frecuentes. Existe una elevada heterogeneidad en los síntomas y en su gravedad.² Vistas las múltiples etiologías no farmacológicas de este trastorno, se requiere un elevado grado de sospecha clínica para su diagnóstico y tratamiento adecuados.

La sintomatología puede empezar semanas o meses después de iniciar el tratamiento, o incluso después de finalizarlo. En la mayoría de los casos después de la retirada del fármaco sospechoso se observa una mejora progresiva de la enfermedad; no obstante, a veces puede ser solo parcial o puede no observarse.²

El mecanismo de producción de la neuropatía periférica es muy variado y depende del fármaco implicado, aunque actualmente su conocimiento es escaso. Puede observarse desmielinización de los nervios periféricos afectados, con degeneración axonal asociada o sin ella. La afectación nerviosa predomina en las raíces sensitivas, en forma de disminución intraepidérmica de las fibras pequeñas C y A- δ .^{2,3}

En estudios llevados a cabo en animales se han identificado varios mecanismos moleculares causantes de la afectación, como cambios inflamatorios citotóxicos en las raíces dorsales, toxicidad mitocondrial y aumento del estrés oxidativo, alteración de la función de los microtúbulos, disfunción de los canales iónicos (sodio, potasio, calcio) dependientes de voltaje, inducción de la apoptosis en neuronas de las raíces dorsales, reducción del papel neuroprotector del VEGF, formación de autoanticuerpos antigangliósidos o carencia de vitaminas del grupo B (principalmente, B₆ y B₁₂).³

■ Quimioterápicos antineoplásicos

Numerosos antineoplásicos pueden causar neuropatía periférica, a menudo de tipo sensitivo doloroso, o también neuropatía sensitivomotora con afectación del sistema nervioso autónomo o sin ella, y es una complicación que puede limitar la dosis.⁴

Los **alcaloides de la vinca** (vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina) provocan frecuentemente neu-

ropatía periférica sensitivomotora dependiente de la dosis y a menudo reversible al retirar el fármaco. La vincristina ha demostrado ser el fármaco más neurotóxico del grupo y producir la neuropatía más grave. Se han implicado factores genéticos que afectarían a la gravedad de la neuropatía.^{4,5}

Los **taxanos** (docetaxel, paclitaxel, cabazitaxel) causan alteración de los microtúbulos, afectan a la conducción axonal, y pueden producir neurotoxicidad limitante de la dosis en más de entre un 50 y 60% de los pacientes tratados. La neurotoxicidad se manifiesta en forma de hiperalgesia y alodinia, disminución de la sensibilidad termoalgésica y propioceptiva, y abolición de los reflejos osteotendinosos de entre un 10% y 20% de los pacientes. En los tratados con la combinación de taxanos y derivados de platino, la incidencia de neuropatía puede aproximarse al 70%.⁶ La **eribulina**, autorizada en los tratamientos del cáncer de mama y del liposarcoma, al inhibir también los microtúbulos, se ha asociado a una elevada incidencia (27,5%) de neuropatía periférica.⁷

Los **derivados del platino** (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino) producen neuropatía sensorial. El oxaliplatino puede causar neuropatía aguda o crónica, y puede afectar cerca de un 90% de los pacientes tratados.⁸ En algunos casos secundarios a cisplatino, los síntomas pueden prolongarse años después de finalizar el tratamiento.

El **bortezomib** es el primer fármaco inhibidor del proteosoma autorizado para el tratamiento del mieloma múltiple y el linfoma del manto. La neuropatía periférica fue caracterizada en los primeros ensayos clínicos y confirmada en ensayos posteriores. Suele ser dolorosa, sensible y de predominio axonal, y es dependiente de la dosis. En un metanálisis de ensayos clínicos, se ha observado en un 34% de los pacientes (el 8% fueron casos graves).⁹ El **carfilzomib**, aprobado para tratar el mieloma múltiple, también produce neurotoxicidad dependiente de la dosis. Los resultados preliminares de un ensayo comparativo con bortezomib indican que el carfilzomib se asocia a una menor neuropatía periférica y diarrea, pero a una mayor anemia y trastornos cardiovasculares y respiratorios.¹⁰

La **talidomida**, aprobada para tratar el mieloma múltiple, tiene un efecto antiangiógeno, antiinflamatorio e inmunomodulador, y se ha asociado a neuropatía periférica sensitiva en un 20-50% de los pacientes tratados. Depende menos de la dosis que la mayoría del resto de fármacos, y puede ser irreversible. Se recomienda retirar o reducir la dosis si aparece afectación motora. La neuropatía periférica se ha mostrado menos frecuente con **lenalidomida**, análogo de la talidomida. La **pomalidomida**, inmunomodulador de tercera generación, se ha asociado a neuropatía periférica en un 12% de los pacientes tratados.⁴

Los agentes alquilantes, como la **ifosfamida** y la **procarbina**, pueden causar síntomas, como parestias o dolor, pero a menudo son reversibles al retirar el fármaco. La neuropatía casi nunca se presenta de forma aislada, ya que la mayoría de las pautas con estos fármacos incluyen también taxanos y/o derivados del platino.

Algunos **anticuerpos monoclonales**, como nivolumab y pembrolizumab (anti-PD1), ipilimumab (anti-CTLA-4), cetuximab, brentuximab, pertuzumab, trastuzumab y bevacizumab, pueden causar neuropatía periférica.¹¹⁻¹³

El **trióxido de arsénico**, usado en la leucemia promielocítica aguda, puede causar neuropatía sensitivomotora. También se han notificado casos de neuropatía con otros quimioterápicos, como **fludarabina**, **nelarabina**, **cabozantinib**,¹⁴ **crizotinib**, **ponatinib**, **sorafenib**, **etopósido**, **citarabina**, **5-fluorouracilo** y **capecitabina**.

■ Antiinfecciosos: antibióticos, antiparasitarios, antifúngicos y antivíricos

La neuropatía periférica por **isoniácida** es conocida, típicamente sensitiva y reversible con la retirada del fármaco. A pesar de la escasa evidencia disponible, el tratamiento con vitamina B₆ (200 mg al día) se considera una opción profiláctica válida en pacientes de riesgo. La **etionamida** y el **etambutol** también pueden causarla.

La **nitrofurantoína** puede producir neuropatía sensitivomotora que no depende de la dosis, aunque en los últimos años ha disminuido su incidencia relacionada con una reducción de su uso.²

En un estudio de casos y controles en una cohorte de los Estados Unidos de 2001 a 2011, se analizó el riesgo de neuropatía periférica secundario al uso de **fluoroquinolonas**. Se detectaron 6.226 casos y 24.904 controles, con un RR de 1,83 (IC 95%: 1,49-2,27).¹⁵ En 2016 la FDA publicó una nota sobre los efectos adversos de las quinolonas, que pueden aparecer de horas a semanas tras el inicio del tratamiento, y cuyo riesgo podría permanecer elevado hasta una media de catorce meses después de finalizarlo. Por lo tanto, en general, se recomienda utilizar estos fármacos en segunda línea.¹⁶

En varios estudios se ha descrito neuropatía periférica y óptica asociada al uso de **linezolid**, sobre todo en tratamientos prolongados como en la tuberculosis multirresistente, que suele ser de tipo sensitivo e irreversible en la mayoría de los casos.²

La neuropatía periférica es un efecto adverso poco frecuente del **metronidazol**, que aparece sobre todo en tratamientos de larga duración o a dosis altas, y los síntomas se resuelven con la retirada del fármaco en muchos pacientes.¹⁷ Otros antiparasitarios, como la **mefloquina** y la **pentamidina**, también pueden causarla.

Algunos **antifúngicos**, como **itraconazol**, **voriconazol** y **posaconazol**, se han asociado a neuropatía periférica, que se resolvió con la retirada del fármaco.¹⁸

La infección por el VIH, así como algunos **fármacos antirretrovirales**, como los **inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos** (didanosina, estavudina, zidovudina o lamivudina) pueden causar neuropatía periférica, de manera que es difícil distinguir su etiología. Se ha descrito una incidencia variable de entre un 2 y un 17% con estos fármacos; se cree que el mecanismo patógeno incluye la toxicidad mitocondrial sobre las células de Schwann.¹ La **etravirina**,

un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos, y los **inhibidores de la proteasa** (saquinavir, ritonavir) pueden causar neuropatía periférica en cerca de un 2% de los pacientes. También se han notificado casos de neuropatía en pacientes tratados con **interferón α** ; se cree que el mecanismo principal sería la inducción de autoanticuerpos antigangliósidos.

■ Inmunosupresores

Los **anti-TNF- α** (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab) se han asociado a neuropatía periférica. Se han propuesto varios mecanismos patológicos: autoanticuerpos o linfocitos T citotóxicos contra la mielina, inhibición de la conducción axonal o isquemia neuronal. La sintomatología es heterogénea; se puede presentar en una forma sensitiva simétrica, como una mononeuritis simple o múltiple, o incluso en formas graves como el síndrome de Guillain-Barré.²

Hay casos descritos de neuropatía periférica con **leflunomida** y **teriflunomida**. En un ensayo clínico, la leflunomida mostró más incidencia que con metotrexato (5/50 casos frente a 2/100). Las biopsias de nervio periférico mostraron una inflamación epineural perivasculares, vasculitis y pérdida axonal.² Otros inmunosupresores, como la **ciclosporina** y el **tacrolímús**, también se han relacionado con neuropatía.

■ Fármacos cardiovasculares

Un efecto adverso conocido pero infrecuente de las **estatinas** es la neuropatía sensitiva o sensitivomotora, que suele ser reversible tras interrumpir el tratamiento. Los resultados de varios estudios de cohortes han mostrado más riesgo de neuropatía en pacientes que iniciaban tratamiento con una estatina (OR entre 1,19 y 26,4).¹⁹ Los fibratos, como el **gemfibrozilo**, también se han asociado a neuropatía, reversible al retirar el fármaco.

De entre los antiarrítmicos, la **flecainida** puede causar neuropatía periférica, a menudo reversible al reducir la dosis o retirar el fármaco. El tratamiento con **amiodarona**

rona a dosis elevadas y durante periodos prolongados se asoció a un aumento del riesgo de neuropatía periférica en los años ochenta. En la actualidad, vista la reducción de la dosis de mantenimiento y los avances en las técnicas de electrofisiología, la incidencia ha disminuido dado el menor uso del fármaco.^{1,2}

También se han descrito casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con **hidralacina**, relacionada con una depleción de vitamina B₆, y con **captopril**.

■ Otros fármacos

Se han descrito casos de neuropatía periférica secundarios a **levodopa**: en varios estudios con resultados controvertidos se ha indicado que las dosis acumuladas de levodopa aumentan las concentraciones de ácido metilmalónico y homocisteína, y causarían unas concentraciones bajas de vitamina B₁₂ y neuropatía periférica.² Otros fármacos se han asociado a neuropatía periférica, como **anti-reumáticos** (penicilamina, hidroxiquina, colchicina y mesalazina),²⁰ **psicofármacos** (fenitoína, amitriptilina, fenelzina, disulfiram), **antiepilépticos** (topiramato,²¹ carbamacepina, fenobarbital, ácido valproico, gabapentina, levetiracetam y lacosamida), **quelantes** (desferoxamina, succímero), **metformina** (por déficit de vitamina B₁₂), vitamina B₆ a dosis altas, **miglustato**, **óxido nítrico**²² y **vacunas**.

■ Conclusión

Numerosos fármacos pueden causar o agravar una neuropatía periférica, complicación potencialmente reversible. Es importante considerar el riesgo de neuropatía por medicamentos en pacientes con otros factores de riesgo, como diabetes o consumo de alcohol, evitar asociar medicamentos que pueden inducirla e informar al paciente. La detección precoz y la modificación de la pauta de tratamiento son factores importantes para reducir su incidencia y gravedad. La notificación de los casos permitirá conocer mejor esta toxicidad potencialmente prevenible.

Tabla 1. Fármacos implicados en neuropatía periférica

Quimioterápicos	
Alcaloides de la vinca	vincristina, vindesina, vinblastina, vinorelbina
Taxanos	paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel
Análogos de la halicondrina	eribulina
Derivados del platino	cisplatino, carboplatino, oxaliplatino
Inhibidores del proteosoma	bortezomib, carfilzomib, ixazomib
Inmunomoduladores	talidomida, lenalidomida, pomalidomida
Agentes alquilantes	ifosfamida, procarbazona
Anticuerpos monoclonales	ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, cetuximab, brentuximab, pertuzumab, trastuzumab, bevacizumab
Otros	trióxido de arsénico, fludarabina, nelarabina, cabozantinib, crizotinib, ponatinib, sorafenib etopósido, citarabina, 5-fluorouracilo, capecitabina
Antiinfecciosos	
Antibióticos	antituberculosos (isoniazida, etionamida, etambutol), nitrofurantoina, fluoroquinolonas, linezolid
Antiparasitarios	metronidazol, mefloquina, pentamidina
Antifúngicos	itraconazol, voriconazol, posaconazol
Antivíricos	antirretrovirales (didanosina, estavudina, zidovudina, lamivudina, etravirina, saquinavir, ritonavir), interferón α
Inmunosupresores	anti-TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab), leflunomida, teriflunomida, ciclosporina, tacrolímús
Fármacos cardiovasculares	estatinas, gemfibrozilo, flecainida, amiodarona, captopril
Otros	levodopa, penicilamina, hidroxiquina, colchicina, mesalazina, fenitoína, amitriptilina, fenelzina, disulfiram, antiepilépticos (topiramato, carbamacepina, fenobarbital, ácido valproico, gabapentina, levetiracetam y lacosamida), quelantes (desferoxamina, succímero), metformina, vitamina B ₆ , miglustato, óxido nítrico

Bibliografía

1. Neuropathies périphériques d'origine médicamenteuse. Rev Prescrire. 2013;33:269-75.
2. Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, Itani M. Drug-induced peripheral neuropathy. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014;115:185-92.
3. Diezi M, Buclin T, Kuntzer T. Toxic and drug-induced peripheral neuropathies: updates on causes, mechanisms and management. Curr Opin Neurol. 2013;26:481-8.
4. Cioroiu C, Weimer LH. Update on Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17:47.
5. Kim JH, Dougherty PM, Abdi S. Basic science and clinical management of painful and non-painful chemotherapy-related neuropathy. Gynecol Oncol. 2015;136:453-9.
6. Toyooka K, Fujimura H. Iatrogenic neuropathies. Curr Opin Neurol. 2009;22:475-9.
7. Peng L, Hong Y, Ye X, Shi P, Zhang J, Wang Y, et al. Incidence and relative risk of peripheral neuropathy in cancer patients treated with eribulin: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8:112076-84.
8. Oxaliplatin : neuropathies sensibles persistantes. Rev Prescrire. 2016;34:195.
9. Peng L, Ye X, Zhou Y, Zhang J, Zhao Q. Meta-analysis of incidence and risk of peripheral neuropathy associated with intravenous bortezomib. Support Care Cancer. 2015;23:2813-24.
10. Carfilzomib – Kypriolis. Myélome multiple : pas de progrès clinique tangible par rapport au bortezomib. Rev Prescrire. 2016;36:885-6.
11. Kao JC, Liao B, Markovic SN, Klein CJ, Naddaf E, Staff NP, et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies. JAMA Neurol. 2017;74:1216-22.
12. Thaipisuttikul I, Chapman P, Avila EK. Peripheral neuropathy associated with ipilimumab: a report of 2 cases. J Immunother. 2015;38:77-9.
13. Brentuximab vedotine (Adcetris) dans la maladie de Hodgking, d'emblée après une autogreffe. Rev Prescrire. 2017;37:733-4.
14. Cabozantinib (Cabometyx) et cancer du rein avancé. Rev Prescrire. 2017;37:735.
15. Etrninan M, Brophy JM, Samii A. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study. Neurology. 2014;83:1261-3.
16. FDA. Fluoroquinolone antibacterial drugs for systemic use: drug safety communications - warnings updated due to disabling side effects. FDA MedWatch Alert. Julio 2016.
17. Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. Int J Antimicrob Agents. 2018;51:319-25.
18. Baxter CG, Marshall A, Roberts M, Felton TW, Denning DW. Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy. J Antimicrob Chemother. 2011;66:2136-9.
19. Svendsen TK, Nørregaard Hansen P, García Rodríguez LA, Andersen L, Hallas J, Sindrup SH, et al. Statins and polyneuropathy revisited: case-control study in Denmark, 1999-2013. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:2087-95.
20. Neuropathies médicamenteuses en bref. Rev Prescrire. 2017: Suppl Interactions Médicamenteuses:714.
21. Hamed SA. Topiramate induced peripheral neuropathy: a case report and review of literature. World J Clin Cases. 2017;5:446-52.
22. Kaski D, Kumar P, Murphy E, Warner TT. Iatrogenic B12-deficient peripheral neuropathy following nitrous oxide administration for functional tonic leg spasm: a case report. Clin Neurol Neurosurg. 2017;160:108-10.

Ácido valproico: actuaciones de la administración sanitaria en relación con las alertas de seguridad ■

En el año 2014, se llevó a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen ácido valproico, motivada por estudios publicados que mostraban un riesgo de trastornos en el desarrollo neurológico a largo plazo en niños nacidos de mujeres tratadas con ácido valproico, así como por su conocido riesgo de malformaciones congénitas. Fruto de dicha revisión, se restringió su uso y se establecieron una serie de recomendaciones, recogidas en la alerta farmacéutica de seguridad del 13 de octubre de 2014, con código de protocolo [2014.110](#). Por otro lado, se requirieron estudios para analizar el uso de los medicamentos que contienen ácido valproico en la práctica clínica y valorar la efectividad de dichas medidas para minimizar riesgos. Los resultados de estos estudios indicaron que las medidas no eran lo suficientemente efectivas y era necesario intensificarlas.

El 13 de febrero de 2018, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una

nota informativa en la cual se establecen nuevas medidas para evitar la exposición al ácido valproico durante el embarazo. Dicha nota se difundió a los profesionales sanitarios de Cataluña mediante el sistema de alertas farmacéuticas ([alerta 2018021](#)). La nota detalla las recomendaciones del Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), en relación con la modificación de las condiciones de uso autorizadas y con la introducción de un plan de prevención de embarazos para las mujeres en edad de gestación. En este sentido, la AEMPS recomienda a los profesionales de la salud que verifiquen que se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos en las mujeres con capacidad de gestación que actualmente estén en tratamiento con ácido valproico, y recuerda que sólo se ha de utilizar en las condiciones autorizadas.

Cabe recordar que el apartado “Advertencias y precauciones especiales de uso” de la ficha técnica de los medicamentos que contienen ácido valproico, incorpora información específica sobre el uso en niños/adolescentes/mujeres en edad fértil/embarazo. Dicha información también está incluida de forma destacada en el prospecto de información destinado a pacientes.

En el siguiente [enlace](#) se muestran todas las actuaciones realizadas por el Departament de Salut i el Servei Català de la Salut, en relación con el uso del ácido valproico en mujeres en edad fértil.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comité editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>