

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 16, núm. 1 • gener - febrer 2018



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Neuropatia perifèrica per medicaments
- Àcid valproic: actuacions de l'administració sanitària en relació amb les alertes de seguretat

## Neuropatia perifèrica per medicaments ■

La neuropatia perifèrica és una malaltia del sistema nerviós que consisteix en l'afectació d'un o més nervis perifèrics, i varia segons la ubicació, l'etiologia, la simptomatologia i la gravetat. Per definició, les neuropaties perifèriques no afecten el sistema nerviós central; per tant, els nervis cranials olfatiu i òptic no es compten entre els nervis perifèrics.<sup>1</sup>

S'estima que la neuropatia perifèrica té una prevalença d'entre un 2 i un 17%. Hi ha una àmplia varietat d'etiologies que poden causar neuropatia perifèrica, com infeccions bacterianes (lepra, malaltia de Lyme) i víriques (VIH, herpesvirus), trastorns immunitaris o inflamatoris (gammopaties, amiloïdosi), trastorns vasculars (crioglobulinèmia), trastorns metabòlics (diabetis *mellitus*, malaltia renal crònica, hipotiroïdisme, porfíria, carència nutricional de vitamina B<sub>12</sub> o coure), síndromes paraneoplàstiques, trastorns hereditaris, trastorns físics (traumatismes o compressions nervioses), tòxics (alcohol, arsènic, plom, pesticides, herbicides, etc.), i també diversos medicaments.<sup>2</sup>

La neuropatia perifèrica induïda per medicaments sovint es presenta com una polineuropatia de predomini sensitiu en forma de parestèsies i pèrdua de sensibilitat, que pot anar acompanyada de dolor distal, de vegades en forma de guant i mitjó. Els símptomes motors i autonòmics no solen ser freqüents. Hi ha una heterogeneïtat elevada en els símptomes i en la gravetat.<sup>2</sup> Ateses les múltiples etiologies no farmacològiques d'aquest trastorn, es requereix un elevat

grau de sospita clínica per diagnosticar-les i tractar-les adequadament.

La simptomatologia pot començar setmanes o mesos després d'iniciar el tractament, o fins i tot després de finalitzar-lo. En la majoria dels casos després de la retirada del fàrmac sospitós s'observa una millora progressiva de la malaltia; no obstant això, de vegades pot ser només parcial o pot no observar-se.<sup>2</sup>

El mecanisme de producció de la neuropatia perifèrica és molt variat i depèn del fàrmac implicat, tot i que actualment el coneixement és escàs. Es pot observar desmielinització dels nervis perifèrics afectats, amb degeneració axonal associada o sense. L'afectació nerviosa predomina en les arrels sensitives, en forma de disminució intraepidèrmica de les fibres petites C i A- $\delta$ .<sup>2,3</sup>

En estudis duts a terme en animals s'han identificat diversos mecanismes moleculars causants de l'afectació, com canvis inflamatoris citotòxics en les arrels dorsals, toxicitat mitocondrial i augment de l'estrès oxidatiu, alteració de la funció dels microtúbuls, disfunció dels canals iònics (sodi, potassi, calci) dependents de voltatge, inducció de l'apoptosi en neurones de les arrels dorsals, reducció del paper neuroprotector del VEGF, formació d'autoanticossos antigangliòsids o carència de vitamines del grup B (principalment, B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>).<sup>3</sup>

## ■ Quimioteràpics antineoplàstics

Nombrosos antineoplàstics poden causar neuropatia perifèrica, sovint de tipus sensitiu dolorós, o també neuropatia sensitivomotora amb afectació del sistema nerviós autònom o sense, i és una complicació que pot limitar la dosi.<sup>4</sup>

Els **alcaloides de la vinca** (vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina) provoquen freqüentment neuropatia perifèrica sensitivomotora dependent de la dosi i sovint reversible en retirar el fàrmac. La vincristina ha demostrat ser el fàrmac més neurotòxic del grup i produir la neuropatia més greu. S'hi han implicat factors genètics que afectarien la gravetat de la neuropatia.<sup>4,5</sup>

Els **taxans** (docetaxel, paclitaxel, cabazitaxel) causen alteració dels microtúbuls, n'afecten la conducció axonal, i poden produir neurotoxicitat limitant de la dosi en més del 50-60% dels pacients tractats. La neurotoxicitat es manifesta en forma d'hiperalgèsia i al·lodínia, disminució de la sensibilitat termoalgèsica i propioceptiva, i abolició dels reflexos osteotendinosos en un 10-20% dels pacients. En els tractats amb la combinació de taxans i derivats de platí, la incidència de la neuropatia pot aproximar-se al 70%.<sup>6</sup> L'**eribulina**, autoritzada en el tractament del càncer de mama i el liposarcoma, en inhibir també els microtúbuls, s'ha associat a una elevada incidència (27,5%) de neuropatia perifèrica.<sup>7</sup>

Els **derivats del platí** (cisplatí, carboplatí, oxaliplatí) produeixen neuropatia sensorial. L'oxaliplatí pot causar neuropatia aguda o crònica, i pot afectar prop d'un 90% dels pacients tractats.<sup>8</sup> En alguns casos secundaris a cisplatí, els símptomes es poden prolongar anys després de finalitzar el tractament.

El **bortezomib** és el primer fàrmac inhibidor del proteosoma autoritzat per al tractament del mieloma múltiple i el limfoma de cèl·lules del mantell. La neuropatia perifèrica va ser descrita en els primers assaigs clínics i confirmada en assaigs posteriors. Acostuma a ser dolorosa, sensitiva i de predomini axonal, i és dependent de la dosi. En una metanàlisi d'assaigs clínics, s'ha observat en un 34% dels pacients (el 8% van ser casos greus).<sup>9</sup> El **carfilzomib**, aprovat per tractar el mieloma múltiple, també produeix neurotoxicitat dependent de la dosi. Els resultats preliminars d'un assaig comparatiu amb bortezomib indiquen que el carfilzomib s'associa a menys neuropatia perifèrica i diarrea, però més anèmia i trastorns cardiovasculars i respiratoris.<sup>10</sup>

La **talidomida**, aprovada per tractar el mieloma múltiple, té un efecte antiangiogènec, antiinflamatori i immunomodulador, i s'ha associat a neuropatia perifèrica sensitiva en un 20-50% dels pacients tractats. Depèn menys de la dosi que la majoria dels altres fàrmacs, i pot ser irreversible. Es recomana retirar o reduir la dosi si apareix afectació motora. La neuropatia perifèrica s'ha mostrat menys freqüent amb **lenalidomida**, anàleg de la talidomida. La **pomalidomida**, immunomodulador de tercera generació, s'ha associat a neuropatia perifèrica en un 12% dels pacients tractats.<sup>4</sup>

Els agents alquilants, com la **ifosfamida** i la **procarbazona**, poden causar símptomes, com parestèsies o dolor, però sovint són reversibles en retirar el fàrmac. La neuropatia gairebé mai es presenta de forma aïllada, ja que la majoria de les pautes amb aquests fàrmacs inclouen també taxans i/o derivats del platí.

Alguns **anticossos monoclonals**, com el nivolumab i el pembrolizumab (anti-PD1), l'ipilimumab (anti-CTLA-4),

cetuximab, brentuximab, pertuzumab, trastuzumab i bevacizumab, poden causar neuropatia perifèrica.<sup>11-13</sup>

El **triòxid d'arsènic**, aprovat en la leucèmia promielocítica aguda, s'ha associat a un risc de neuropatia sensitivomotora. També s'han notificat casos de neuropatia amb altres quimioteràpics, com **fludarabina**, **nelarabina**, **cabozantinib**,<sup>14</sup> **crizotinib**, **ponatinib**, **sorafenib**, **etopòsid**, **citarabina**, **5-fluorouracil** i **capecitabina**.

## ■ Antiinfecciosos: antibiòtics, antiparasitaris, antifúngics i antivírics

La neuropatia perifèrica per **isoniazida** és ben coneguda, típicament sensitiva i reversible amb la retirada del fàrmac. Tot i l'escassa evidència disponible, el tractament amb vitamina B<sub>6</sub> (200 mg al dia) es considera una opció profilàctica vàlida en pacients de risc. L'**etionamida** i l'**etambutol** també poden causar neuropatia perifèrica.

La **nitrofurantoïna** pot produir neuropatia perifèrica sensitivomotora que no depèn de la dosi, tot i que els darrers anys s'ha observat un descens important de la incidència relacionada amb una reducció de l'ús.<sup>2</sup>

En un estudi de casos i controls en una cohort dels Estats Units de 2001 a 2011, es va analitzar el risc de neuropatia perifèrica secundària a l'ús de **fluoroquinolones**. Es van detectar 6.226 casos i 24.904 controls, amb un RR de 1,83 (IC 95%: 1,49-2,27).<sup>15</sup> El 2016 l'FDA va publicar una nota sobre els efectes adversos de les quinolones, que poden aparèixer d'hores a setmanes després de l'inici del tractament, i el risc de les quals podria romandre elevat fins a una mitjana de catorze mesos després de finalitzar-lo. Per tant, en general, es recomana utilitzar aquests fàrmacs en segona línia.<sup>16</sup>

En diversos estudis s'ha descrit neuropatia perifèrica i òptica associada a l'ús de **linezolid**, sobretot en tractaments prolongats com en la tuberculosi multiresistent, que acostuma a ser de tipus sensitiu i irreversible en la majoria dels casos.<sup>2</sup>

La neuropatia perifèrica és un efecte advers poc freqüent del **metronidazole**, que apareix sobretot en tractaments de llarga durada o a dosis altes, i els símptomes es resolen amb la retirada del fàrmac en la majoria dels pacients.<sup>17</sup> Altres antiparasitaris, com la **mefloquina** i la **pentamidina**, també en poden causar.

Alguns **antifúngics**, com **itraconazole**, **voriconazole** i **posaconazole**, s'han associat a neuropatia perifèrica, que es va resoldre amb la retirada del fàrmac.<sup>18</sup>

La infecció pel VIH, així com alguns **fàrmacs antiretrovirals**, com els **inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids** (didanosina, estavudina, zidovudina o lamivudina) poden causar neuropatia perifèrica, de manera que és difícil distingir-ne l'etiologia. S'ha descrit una incidència variable d'entre un 2 i un 17% amb aquests fàrmacs; es creu que el mecanisme patogènic inclou la toxicitat mitocondrial sobre les cèl·lules de Schwann.<sup>1</sup> L'**etravirina**, un inhibidor de la transcrip-

tasa inversa no anàleg de nucleòsid, i els **inhibidors de la proteasa** (saquinavir, ritonavir) poden causar neuropatia perifèrica en prop d'un 2% dels pacients. També s'han notificat casos de neuropatia en pacients tractats amb **interferó alfa**; es creu que el mecanisme principal seria la inducció d'autoanticossos antigangliòsids.

## ■ Immunosupressors

Els **anti-TNF-α** (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab i certolizumab) s'han associat a neuropatia perifèrica. S'han proposat diversos mecanismes patològics: autoanticossos o limfòcits T citotòxics contra la mielina, inhibició de la conducció axonal o isquèmia neuronal. La simptomatologia és heterogènia; es pot presentar en una forma sensitiva simètrica, com una mononeuritis simple o múltiple, o fins i tot en formes greus com la síndrome de Guillain-Barré.<sup>2</sup>

Hi ha casos descrits de neuropatia perifèrica amb **leflunomida** i amb **teriflunomida**. En un assaig clínic, la leflunomida va mostrar més incidència respecte a metotrexat (5/50 casos en comparació de 2/100). Les biòpsies de nervi perifèric van mostrar una inflamació epineural perivascular, vasculitis i pèrdua axonal.<sup>2</sup> Altres immunosupressors, com la **ciclosporina** i el **tacrolimús**, també s'han relacionat amb neuropatia.

## ■ Fàrmacs cardiovasculars

Un efecte advers conegut però infreqüent de les **estatines** és l'aparició de neuropatia perifèrica sensitiva o sensitivomotora, que acostuma a ser reversible després d'interrompre el tractament. Els resultats de diversos estudis de cohorts han mostrat un augment del risc de neuropatia en pacients que iniciaven tractament amb una estatina (OR entre 1,19 i 26,4).<sup>19</sup> Els fibrats, com el **gemfibrozil**, també s'han associat a neuropatia perifèrica, reversible en retirar el fàrmac.

D'entre els antiarítmics, la **flecainida** pot produir neuropatia perifèrica, sovint reversible en reduir la dosi

o retirar el fàrmac. El tractament amb **amiodarona** a dosis elevades i durant períodes prolongats es va associar a un augment del risc de neuropatia perifèrica als anys vuitanta. En l'actualitat, atesa la reducció de la dosi de manteniment i els avenços en les tècniques d'electrofisiologia, la incidència ha disminuït pel fet que es fa menys ús del fàrmac.<sup>1,2</sup>

També s'han descrit casos de neuropatia perifèrica en pacients tractats amb **hidralazina**, relacionada amb una depleció de vitamina B<sub>6</sub>, i amb **captopril**.

## ■ Altres fàrmacs

S'han descrit casos de neuropatia perifèrica secundaris a **levodopa**: en diversos estudis amb resultats controvertits s'ha indicat que les dosis acumulades de levodopa augmenten les concentracions d'àcid metilmalònic i homocisteïna, y causarien unes concentracions baixes de vitamina B<sub>12</sub> i neuropatia perifèrica.<sup>2</sup> Altres fàrmacs s'han associat a neuropatia perifèrica, com **antireumàtics** (penicil·lamina, hidroxicloquina, colquicina i mesalazina),<sup>20</sup> **psicofàrmacs** (fenitoïna, amitriptilina, fenzina, disulfiram), **antiepilèptics** (topiramat,<sup>21</sup> carbamazepina, fenobarbital, àcid valproic, gabapentina, levetiracetam i lacosamida), **quelants** (desferroxamina, succímer), **metformina** (per dèficit de vitamina B<sub>12</sub>), vitamina B<sub>6</sub> a dosis elevades, **miglustat**, **òxid nítric**<sup>22</sup> i **vacunes**.

## ■ Conclusió

Nombrosos fàrmacs poden causar o agreujar una neuropatia perifèrica, complicació potencialment reversible. És important considerar el risc de neuropatia perifèrica per medicaments en pacients amb altres factors de risc, com la diabetis o el consum d'alcohol, evitar associar medicaments que poden induir-la i informar el pacient. La detecció precoç i la modificació de la pauta de tractament són factors importants per reduir la incidència i la gravetat de la neuropatia. La notificació dels casos permetrà conèixer millor aquesta toxicitat potencialment prevenible.

**Taula 1. Fàrmacs implicats en neuropatia perifèrica**

<b>Quimioteràpics</b>	
Alcaloides de la vinca	vincristina, vindesina, vinblastina, vinorelbina
Taxans	paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel
Anàlegs de l'halicondrina	eribulina
Derivats del platí	cisplatí, carboplatí, oxaliplatí
Inhibidors del proteosoma	bortezomib, carfilzomib, ixazomib
Immunomoduladors	talidomida, lenalidomida, pomalidomida
Agents alquilants	ifosfamida, procarbazona
Anticossos monoclonals	ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, cetuximab, brentuximab, pertuzumab, trastuzumab, bevacizumab
Altres	triòxid d'arsènic, fludarabina, nelarabina, cabozantinib, crizotinib, ponatinib, sorafenib etopòsid, citarabina, 5-fluorouracil, capecitabina
<b>Antiinfecciosos</b>	
Antibiòtics	antituberculosos (isoniazida, etionamida, etambutol), nitrofurantoïna, fluoroquinolones, linezolid
Antiparasitaris	metronidazole, mefloquina, pentamidina
Antifúngics	itraconazole, voriconazole, posaconazole
Antivírics	antiretrovirals (didanosina, estavudina, zidovudina, lamivudina, etravirina, saquinavir, ritonavir), interferó alfa
<b>Immunosupressors</b>	
anti-TNF-α (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab i certolizumab), leflunomida, teriflunomida, ciclosporina, tacrolimús	
<b>Fàrmacs cardiovasculars</b>	
estatines, gemfibrozil, flecaïnida, amiodarona, captopril	
<b>Altres</b>	
levodopa, penicil·lamina, hidroxicloquina, colquicina, mesalazina, fenitoïna, amitriptilina, fenzina, disulfiram, antiepilèptics (topiramat, carbamazepina, fenobarbital, àcid valproic, gabapentina, levetiracetam i lacosamida), quelants (desferroxamina, succímer), metformina, vitamina B <sub>6</sub> , miglustat, òxid nítric	

## Bibliografia

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 – Kypolis. Myélome multiple : pas de progrès clinique tangible par rapport au bortézomib. 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 védotine (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. Juillet 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.

## Àcid valproïc: actuacions de l'administració sanitària en relació amb les alertes de seguretat ■

L'any 2014, es va dur a terme una revisió del balanç benefici-risc dels medicaments que contenen àcid valproïc, motivada per estudis publicats que mostaven un risc de trastorns en el neurodesenvolupament a llarg termini en nens nascuts de dones tractades amb àcid valproïc, així com pel seu conegut risc de malformacions congènites. Fruit d'aquesta revisió, es va restringir el seu ús i es van establir un seguit de recomanacions, recollides en l'alerta farmacèutica de seguretat del 13 d'octubre de 2014, amb codi de protocol 2014110. D'altra banda, es van requerir estudis per analitzar la utilització dels medicaments que contenen àcid valproïc en la pràctica clínica i valorar l'efectivitat d'aquestes mesures per minimitzar riscos. Els resultats d'aquests estudis van indicar que les mesures no eren prou efectives i calia intensificar-les.

El 13 de febrer de 2018, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va emetre una

nota informativa on s'estableixen noves mesures per evitar l'exposició a l'àcid valproïc durant l'embaràs, la qual es va difondre als professionals sanitaris de Catalunya, mitjançant el sistema d'alertes farmacèutiques (alerta 2018021). La nota detalla les recomanacions del Comitè Europeu per a l'Avaluació de Riscs en Farmacovigilància (PRAC), en relació amb la modificació de les condicions d'ús autoritzades i amb la introducció d'un pla de prevenció d'embarassos per a dones en edat de gestació. En aquest sentit, l'AEMPS recomana als professionals de la salut que verifiquin que es compleixen les condicions del pla de prevenció d'embarassos en les dones amb capacitat de gestació que actualment estiguin amb tractament amb àcid valproïc, i recorda que només s'ha d'utilitzar en les condicions autoritzades.

Cal recordar que l'apartat "Advertències i precaucions especials d'ús" de la fitxa tècnica dels medicaments que contenen àcid valproïc, incorpora informació específica sobre la utilització en nenes/dones adolescents/dones en edat fèrtil/embaràs. Aquesta informació també està inclosa de manera destacada en el prospecte d'informació destinat a pacients.

En el següent [enllaç](#) podeu trobar totes les actuacions realitzades pel Departament de Salut i el Servei Català de la Salut, en relació amb la utilització de l'àcid valproïc en dones en edat fèrtil.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comitè 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

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

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

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>