

debido a un incremento de las tendinopatías asociadas a quinolonas. Por otra parte, la población registrada en CMBD parece diferente a la registrada en FEDRA, es más joven y con mayor predominio de varones.

Las tendinopatías, y sobre todo la ruptura de tendones, son acontecimientos médicamente relevantes que deben ser notificados, independientemente de que sea conocido que el medicamento lo produce o de la antigüedad de éste.

Bibliografía

1. Bailey RR, Kirk JA, Peddie BA. Norfloxacin-induced rheumatic disease. *NZ Med J.* 1983;96:590.
2. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ.* 2002;324:1306-7.
3. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, et al. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med.* 2003;163:1801-7.
4. Corrao G, Zambon A, Bertu L, et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: a case-control study. *Drug Saf.* 2006;29:889-96.
5. Harrell RM. Fluoroquinolone-induced tendinopathy: what do we know? *South Med J.* 1999;92:622-5.
6. Barge-Caballero et al. Quinolone-related Achilles Tendinopathy in Heart Transplant Patients: Incidence and Risk Factors. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:46-51.
7. Short P, Wilson R, Erskine I. Tendinitis: the Achilles heel of quinolones. *Emerg Med J.* 2006;23:63.
8. Kahn MF, Hayem G. Tendons and fluorquinolones. Unresolved issues. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997;64 (7-9):437-9
9. Protocolos Clínicos SEIMC. En <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>. Fecha de consulta el 17 de julio de 2009.

2

Neuropatía periférica por estatinas

Desde hace tiempo se están **notificando espontáneamente** casos de polineuropatías (y de síntomas compatibles), tanto sensitivas como sensitivomotoras, atribuidos a estatinas, a los Programas de notificación de sospechas de RAM^{1,2}, en general tras periodos de exposición largos y en ocasiones con factores predisponentes como diabetes o insuficiencia renal crónica.

En la mayor parte de los **casos publicados** de polineuropatía atribuidos a estatinas³⁻⁷ existía afectación de miembros inferiores, los síntomas aparecieron años después de comenzar la utilización de hipolipemiantes y se descartaron otras causas alternativas, mejorando progresivamente la mayoría de ellos tras la retirada del medicamento; en algunos de los casos existía reexposición positiva con otras estatinas^{5,6}.

En un **estudio** de cohortes de base poblacional⁸ y en dos **estudios** de casos y controles anidados en cohortes poblacionales^{9,10} se ha encontrado que la exposición a largo plazo a estatinas podría incrementar el riesgo de polineuropatía; en otro **estudio** de casos y controles no se encontró una asociación significativa entre el uso

de estatinas y la aparición de polineuropatía¹¹.

Recientemente se ha publicado un **estudio experimental** que encuentra alteraciones neurofisiológicas en nervios periféricos de pacientes en tratamiento con estatinas a largo plazo¹².

Las revisiones publicadas¹³⁻¹⁵ sobre este tema consideran que existen **pruebas epidemiológicas** que apoyan la posibilidad de que las

estatinas puedan originar polineuropatía sensitiva o sensitivomotor, a veces acompañada de pérdida de fuerza, estimando que la frecuencia de aparición de neuropatía periférica con estatinas se encuentra en torno a 1/10.000 pacientes. En las fichas técnicas españolas¹⁶ de los medicamentos que contienen estatinas figuran entre las reacciones adversas descritas dentro de los trastornos del sistema nervioso, la aparición

Tabla 1

Reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica reflejadas en las fichas técnicas de las especialidades que contienen estatinas

FÁRMACO	REACCIONES ADVERSAS EN FICHAS TÉCNICAS (FRECUENCIA)
<i>Atorvastatina</i>	Parestesias e hipoestesia (1/10 - 1/100) Neuropatía periférica (1/100 - 1/1.000)
<i>Fluvastatina</i>	Parestesia, disestesia, hipoestesia y neuropatía periférica también conocida por estar asociada con los trastornos hiperlipidémicos subyacentes (<1/10.000)
<i>Lovastatina</i>	Parestesia, neuropatía periférica (1/1.000-1/10.000)
<i>Pravastatina</i>	Polineuropatía periférica, particularmente cuando se utiliza durante un tiempo prolongado, parestesia (<1/10.000)
<i>Simvastatina</i>	Parestesia, neuropatía periférica (1/1.000-1/10.000)

de parestesias, hipoestesia, disestesia y polineuropatía periférica (Tabla 1).

Por tanto, este artículo revisa **una reacción adversa conocida, pero de difícil sospecha diagnóstica debido a su larga latencia.**

Notificaciones espontáneas al Sistema Español de Farmacovigilancia

Se realizó una búsqueda en la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) de las notificaciones espontáneas en las que figuraba como reacción adversa algún término MedDRA incluido en el término agrupado de alto nivel (HLGT) **Neuropatía Periférica** o en el término de alto nivel (HLT) **Parestesias y disestesias**, y en los que figurara como fármaco sospechoso alguna estatina.

Hasta el 30 de junio de 2009 se habían notificado 15 casos de neuropatía periférica (13 neuropatías periféricas, 1 mononeuritis + alteración de la marcha y 1 mononeuritis + miosis) y 89 casos de parestesias o disestesias asociados a estatinas (87 parestesias y 2 parestesias orales) cuyas características quedan reflejadas en la Tabla 2. En 6 de los 15 casos de polineuropatía periférica figura información sobre el tipo de neuropatía obtenida en estudios neurofisiológicos: 1 desmielinización axonal neuropática, 1 neuropatía axonal y desmielinizante, 2 polineuropatía axonal sensitiva moderada, 1 polineuropatía con denervación de MMII y 1 polineuropatía tipo mixto. Casi la mitad de los cuadros de neuropatía se consideraron graves y solo un 33% se había recuperado en el momento de la notificación (3 ca-

sos no se habían recuperado 1 año después de suspender la estatina). Sólo un 6% de los cuadros de parestesias fueron considerados graves, habiéndose recuperado el 82% en el momento de la notificación. El tiempo medio de exposición a la estatina (latencia) es superior en los cuadros de neuropatía que en los de parestesias. Existió reexposición positiva en 3 casos de neuropatía y en 9 de parestesias (1 de ellos con otro fármaco del grupo).

La polineuropatía por estatinas es un problema poco frecuente, pero que debe tenerse en consideración dado el amplio uso de este grupo farmacológico. Ante un paciente en tratamiento con estatinas que presente alteraciones sensitivas o motoras se debe plantear la posibilidad de retirar el tratamiento, dado que en la mayoría de los casos la evolución tras la retirada es favorable.

Tabla 2

Neuropatías periféricas (HLGT), parestesias y disestesias (HLT) en FEDRA

	NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS	PARESTESIAS Y DISESTESIAS
Sexo		
<i>Mujeres</i>	8 (55%)	55 (62%)
Edad		
<i>Mediana (rango)</i>	68 (51-79)	59 (29-79)
<i>Desconocida</i>	2	2
Graves	7 (47%)	5 (6%)
<i>Precisa ingreso hospitalario</i>	2	2
<i>Secuelas</i>	1	0
<i>Medicamento significativo</i>	4	3
Desenlace		
<i>Recuperado</i>	5 (33%)	73 (82%)
<i>Recuperado con secuelas</i>	1 (7%)	0
<i>No recuperado</i>	7 (47%)	8 (9%)
<i>Desconocido</i>	2 (13%)	8 (9%)
Fármaco sospechoso		
<i>Atorvastatina</i>	9	33
<i>Fluvastatina</i>	5	9
<i>Lovastatina</i>	0	11
<i>Pravastatina</i>	0	9
<i>Simvastatina</i>	1	27
Latencia en días		
<i>Mediana</i>	165*	8
<i>Rango</i>	6-740	2-960
<i>Desconocida</i>	1	36
Mejora con la retirada	7 (47%)	74 (83%)
Reexposición positiva		
<i>con el mismo fármaco</i>	3	7
<i>con otro fármaco del grupo</i>	0	2
Nº total de notificaciones	15	89

* Datos de 10 casos; además, en un caso la latencia fue de meses y en otros 3 casos de años.

Bibliografía

1. De Langen JJ, van Puijenbroek EP. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. *Neth J Med.* 2006; 64: 334-8.
2. Statins and peripheral neuropathy. *Aust Adv Drug Reactions Bull.* 2005; 24 (2): 6.
3. Vaughan TB, Bell DSH. Statin neuropathy masquerading as diabetic autoimmune polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2082.
4. Silverberg C. Atorvastatin-induced polyneuropathy. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 792-3.
5. Ziajka PE, Wehmeier T. Peripheral neuropathy and lipid-lowering therapy. *South Med J.* 1998; 91: 667-8.
6. Jacobs, MB. HMG-CoA Reductase Inhibitor Therapy and Peripheral Neuropathy. *Ann Intern Med.* 1994; 120 (11): 970.
7. Jeppesen U, Gaist D, Smith T, Sindrup SH. Statins and peripheral neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 54: 835-8.

8. Gaist D, García Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 56(12): 931-3.
9. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, García Rodríguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy. A case-control study. *Neurology*. 2002; 58: 1333-7.
10. Corrao G, Zambon A, Bertù L, Botteri E, Leoni O, Contiero P. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *J Epidemiol Community Health*. 2004; 58: 1047-51.
11. Anderson JL, Muhlestein JB, Bair TL, Morris S, Weaver AN, Lappé DL et al. Do statins increase the risk of idiopathic polyneuropathy? *Am J Cardiol*. 2005; 95: 1097-9.
12. Otruba P, Kanovsky P, Hlustik P. Treatment with statins and involvement of the peripheral nervous system: results of a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2007; 151: 307-10.
13. Peltier AC, Russell JW. Advances in understanding drug-induced neuropathies. *Drug Saf*. 2006; 29(1): 23-30.
14. Chong PH, Boskovich A, Stevkovic N, Bartt RE. Statin-associated peripheral neuropathy: review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(9): 1194-203.
15. Peripheral neuropathy and statins. *Prescrire Int*. 2007; 16(92): 247-8.
16. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64571&formato=pdf&formulario=FICHAS>.

Isquemia arterial periférica vasoespástica por metisergida en pacientes VIH

3

La ergotamina y la dihidroergotamina tienen acción antagonista alfa y son utilizados en el tratamiento de la migraña por su efecto vasoconstrictor. La sobredosificación o el tratamiento crónico pueden provocar insuficiencia vascular. También pueden presentarse síntomas neurológicos y digestivos¹.

Durante la década de los ochenta se publicaron varios casos de ergotismo en pacientes con dosis habituales de ergotamina que recibían simultáneamente eritromicina, un potente inhibidor del CYP3A4, enzima que utiliza la ergotamina en su metabolismo y que explicaría el mecanismo de esta interacción.

Poco después de la comercialización de ritonavir, inhibidor potente del metabolismo mediado por isoenzimas CYP3A, se publica el caso de un paciente con migraña en tratamiento con ergotamina 1-2 mg/d durante los últimos 5 años, que inició tratamiento con ritonavir 600 mg/12h y a los 10 días presentó síntomas de ergotismo en las extremidades superiores con ausencia de flujo en arterias radial y ulnar en el doppler y neuropatía axonal en ambos ner-

vios medianos y en el nervio radial y ulnar derecho, que dejaron como secuelas paresia de la musculatura interósea, tenar e hipotenar y de los flexores largos de los dedos. Los autores comentan que es el primer caso publicado y que la ficha técnica de ritonavir disponible en aquel momento no contenía información de esta interacción².

Posteriormente, como refleja una publicación de 1999³, se introduce en la información del producto **la contraindicación de tratamiento simultáneo de ritonavir con los derivados del cornezuelo del centeno: ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina. Esta contraindicación también se incluye en las fichas técnicas de los otros inhibidores de la proteasa: indinavir, nelfinavir, saquinavir, lopinavir, fosamprenavir, amprenavir, atazanavir, darunavir y tipranavir.** El inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido **efavirenz también inhibe el isoenzima 3A4 y también con él está contraindicada la administración de ergóticos.**

Prácticamente todos los casos publicados de interacción de ergóticos con inhibidores de la proteasa

se refieren a ergotamina a dosis única de 2 mg o durante menos de 5 días y ritonavir²⁻⁷ en tratamiento crónico a dosis de 400 a 600 mg/12h, aunque también hay algún caso publicado con nelfinavir⁸ indinavir⁹ o la combinación de indinavir y ritonavir¹⁰ o dos inhibidores de la proteasa no especificados¹¹. Seis de los nueve casos publicados eran varones con una mediana de edad de 34 años (rango de 28 a 63 años). Los pacientes presentaron vasoconstricción periférica con distintos síntomas y signos: dolor, palidez, frialdad, cianosis, parestesias, disestesias, claudicación intermitente, calambres nocturnos y ausencia de pulsos en extremidades. El doppler y la arteriografía mostraron espasmo arterial difuso o segmental y signos de estenosis^{3,4,7,9,11}. Varios casos se recuperaron en menos de 15 días^{3,8,9,11}, pero un paciente tardó un año en recuperarse de la neuropatía axonal periférica⁵. Una paciente que presentó además vómitos, diarrea, cefalea, mareo y pérdida reversible de visión entró en coma que se mantenía dos años después⁷. Otro paciente evolucionó a gangrena que requirió amputación tarsometatarsiana⁴. El desenlace fue mortal en un paciente que desarrolló encefalopatía hipóxica isquémica¹⁰.