

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 digestivos<sup>1</sup>.

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 interacción<sup>2</sup>.

Posteriormente, como refleja una publicación de 1999<sup>3</sup>, 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 ritonavir<sup>2-7</sup> en tratamiento crónico a dosis de 400 a 600 mg/12h, aunque también hay algún caso publicado con nelfinavir<sup>8</sup> indinavir<sup>9</sup> o la combinación de indinavir y ritonavir<sup>10</sup> o dos inhibidores de la proteasa no especificados<sup>11</sup>. 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<sup>3,4,7,9,11</sup>. Varios casos se recuperaron en menos de 15 días<sup>3,8,9,11</sup>, pero un paciente tardó un año en recuperarse de la neuropatía axonal periférica<sup>5</sup>. Una paciente que presentó además vómitos, diarrea, cefalea, mareo y pérdida reversible de visión entró en coma que se mantenía dos años después<sup>7</sup>. Otro paciente evolucionó a gangrena que requirió amputación tarsometatarsiana<sup>4</sup>. El desenlace fue mortal en un paciente que desarrolló encefalopatía hipóxica isquémica<sup>10</sup>.

### Interacción de ergóticos y fármacos antiretrovirales en FEDRA

Hasta el 29 de junio de 2009 se habían notificado espontáneamente al Sistema Español de Farmacovigilancia 84 casos de trastornos vasculares en los que uno de los fármacos sospechosos era ergotamina o dihidroergotamina. En 7 notificaciones los pacientes estaban en tratamiento antirretroviral, todos con ritonavir, uno además con lopinavir y otro con indinavir, cuando inician tratamiento con

ergotamina. Presentan vasoespasmo (2), isquemia periférica (3) o isquemia arterial (1); un paciente presentó fiebre, cefalea, disestesia, diarrea, vómitos, estupor y cianosis. Tres pacientes tomaron una única dosis de 1 mg de ergotamina y otro paciente tomó una dosis de 2 mg y los síntomas se presentaron en las 24 horas siguientes; en tres pacientes no se especifican los días de tratamiento. Todos los pacientes se recuperaron en menos de 10 días, excepto uno en el que el

desenlace se desconocía cuando se notificó. Cinco de los casos comunicados se presentaron en hombres; el rango de edad fue de 29 a 59 años, con una mediana de 40 años.

**Los pacientes con migraña suelen automedicarse, por lo que se les debe informar de que eviten derivados ergóticos cuando están en tratamiento con medicamentos inhibidores del CYP3A4, como los inhibidores de la proteasa, el efavirenz o los macrólidos.**

### Bibliografía

- Ruano-Calderon LA. Ergotismo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. Rev Neurol. 2005;40:412-6.
- Caballero-Granado FJ. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and ritonavir in an AIDS patient. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:1207.
- Blanche P. Ergotism related to a single dose of ergotamine tartrate in an AIDS patient treated with ritonavir. Postgraduate-Medicine, 1999;75:546-7.
- Liaudet L. Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. BMJ. 1999;318:771.
- Phan TG. Ischaemic peripheral neuritis secondary to ergotism associated with ritonavir therapy. Med J Aust. 1999;171:502-504.
- Vila A. Clinical ergotism induced by ritonavir. Scand J Infect Dis. 2001;33:788-9.
- Pardo-Rey C. Irreversible coma, ergotamine and ritonavir. Clin Infect Dis. 2003;37:72-3.
- Mortier E. Ergotism related to interaction between nelfinavir and ergotamine. Am J Med. 2001;110:594.
- Rosenthal E. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and indinavir. JAMA. 1999;281:987.
- Tribble MA. Fatal ergotism induced by an HIV protease inhibitor. Headache. 2002;42:694-5.
- Baldwin ZK. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. J Vasc Surg. 2003;37:676-8.

# 4

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Seguridad de Insulina glargina (Lantus®) (29/06/2009 y 01/09/2009) 4.1

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha evaluado la posible asociación entre el uso de la insulina glargina (Lantus®) y el desarrollo de cáncer, información procedente de cuatro estudios observacionales. Mientras tanto, la Agencia Española de Medicamentos y PS (AEMPS), a la luz de los datos publicados, avanzó las siguientes conclusiones:

- En el momento actual, esta asociación no puede ser confirmada ni descartada y es necesaria una evaluación detallada no solo de los resultados de los mencionados estudios, sino de toda la evidencia científica disponible.
- La insulina es un tratamiento

eficaz y seguro y no existe evidencia de que cause cáncer. Los resultados de los estudios, en caso de confirmarse, sugieren que determinados análogos de la insulina de duración prolongada podrían estimular el desarrollo de un cáncer ya iniciado.

- No hay evidencia de riesgo en pacientes con diabetes tipo 1, dado que los estudios incluyeron fundamentalmente pacientes con diabetes tipo 2.
- Los análogos de insulina de duración de acción corta no parecen asociarse a este riesgo potencial.

El CHMP ha concluido la revisión de los citados estudios y ha

indicado que, teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas y que los resultados son inconsistentes entre ellos, no se pueden considerar concluyentes para confirmar o descartar la asociación entre el uso de insulina glargina y el desarrollo de cáncer.

En consecuencia, con la información disponible, no se considera necesario adoptar medidas reguladoras o cambios en las recomendaciones de uso de insulina glargina.

La investigación sobre esta asociación continúa; la AEMPS informará a los profesionales sanitarios de cualquier nueva información relevante.