

dos notificaciones cada uno. La cisaprida, amantadina, amiodarona, atracurio y látex en una notificación cada uno.

En total hubo 43 fármacos sospechosos en las 32 notificaciones graves.

Tabla III.- Descripción de los casos de Sospechas de Reacciones Adversas graves atendiendo a los fármacos más frecuentemente implicados.

FARMACO	EDAD	SEXO	REACCION ADVERSA SOSPECHADA
ANALGESICOS			
ANTIINFLAMATORIOS			
Ac. Acetilsalicílico	73	M	- Hepatitis
Ac. Acetilsalicílico	57	F	- Gastritis Hemorrágica
Ac. Acetilsalicílico	77	F	- Hemorragia Digestiva Alta
Propifenazona+Dihidroergotamina+ Cafeína	24	M	- Shock Anafiláctico
Ketorolaco	71	F	- Hemorragia Digestiva Alta
Piroxicam	66	F	- Edema de Laringe y Disfagia
ANTIINFECCIOSOS			
Amoxicilina+Ceftibuteno+			
Paracetamol	8	F	- NET
Fosfomicina Trometamol	38	F	- Necrosis Hepática
Imipenem	59	M	- Convulsiones, Fasciculaciones
Imipenem	61	F	- Convulsiones, Muerte **
Vancomicina	2m	D	- Piel Fría, Palidez, Cianosis, Edema, Taquicardia, Trastornos Respiratorios
Nitrofurantoína	1	M	- Polineuropatía Mixta, Insuf. Respiratoria
VACUNAS			
Ag. Superf. Hepatitis B	1m	M	- Insuf. Cardiocirculatoria, Hipotensión, Fiebre
Toxoide DTP +Vac. Polio I, II, III+			
Ag. Superf. Hepatitis B	7m	M	- Convulsiones, Hipertermia,
Vac. Rubeola, Saram., Parot.	1	F	- Convulsiones, Fiebre, Erup. Máculopapular
ANTIPILEPTICOS			
Valproato	18	F	- Pancreatitis
Valproato+Vigabatrina	65	M	- Hiponatremia
Lamotrigina	9	M	- Ileo Paralítico, Erup. Máculopapular
CALCIOANTAGONISTAS			
Diltiazem+Captopril	73	M	- Hepatitis
Nitrendipina	78	M	- Hemorragia Gastrointestinal
Verapamil+Carteolol *	71	F	- Bloqueo A-V
Enalapril	65	F	- Pancreatitis

* Sospecha de Interacción. NET= Necrosis Epidérmica Tóxica. ** La muerte no se consideró asociada al fármaco. D = Desconocido. EDAD: m=Meses.

3.- POLINEUROPATIAS INDUCIDAS POR FARMACOS.

1. Introducción

El término polineuropatía expresa una afección de los nervios periféricos, simétrica, diseminada, habitualmente distal y progresiva. Su aparición se encuentra asociada a procesos sistémicos, tales como diabetes mellitus, porfiria, deficiencias vitamínicas, hepatopatías, amiloidosis o enfermedades oncológicas. También pueden ser secundarias a infecciones virales, a la administración de fármacos o a la presencia de toxinas ambientales.

Según la lesión anatomopatológica estos cuadros se pueden clasificar en dos tipos:

- Polineuropatías axonales: la lesión inicial afecta a la neurona y posteriormente se puede producir una alteración en la vaina miélnica. Suelen estar relacionadas con tóxicos o con alteraciones metabólicas.
- Polineuropatías desmielinizantes: la lesión inicial afecta

a la vaina de mielina. Se asocian preferentemente con problemas inmunológicos o genéticos aunque en ocasiones se han relacionado con fármacos.

Ambos tipos patológicos pueden cursar de forma aguda, subaguda y crónica.

La sintomatología de estos cuadros suele comenzar con un trastorno sensitivo en extremidades, fundamentalmente en los talones o en la extremidad distal de los dedos y en las plantas de los pies. El cuadro evoluciona a un déficit pansensitivo en ambas extremidades inferiores, pérdida de reflejos aquileos y debilidad de la dorsiflexión, más intensa en el primer dedo, este último puede ser el síntoma inicial del proceso. El déficit sensitivo evoluciona centripetamente en «calcetín», aparece dificultad para caminar y desaparece el reflejo rotuliano. Se acompaña de dolor espontáneo, de grado variable, que puede ser intenso. Puede evolucionar a atrofia muscular, déficit pansensitivo y arreflexia y afectar la capacidad ventilatoria y la función esfinteriana. Este curso temporal puede ser muy variable, dando lugar a una gran diversidad de síndromes clínicos.

Los axones periféricos, al contrario que los del sistema nervioso central, presentan una gran capacidad de regeneración. Esta se puede producir en un intervalo que oscila entre dos meses y más de un año, según la gravedad de la neuropatía. El pronóstico suele ser bueno. La retirada de los fármacos o de los tóxicos causantes y la actuación, si es posible, sobre los procesos de base, puede favorecer su desaparición; en el caso de déficit de una vitamina se debe administrar de forma profiláctica o terapéutica la misma.

Merece una mención especial el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante de curso agudo, de carácter grave y fulminante, que afecta a un paciente por millón de habitantes al mes, en EEUU y Canadá. En una gran proporción de casos es secundaria a una infección viral, aunque puede aparecer en pacientes con linfoma o lupus. También se ha relacionado con el uso de fármacos, y en especial con determinadas vacunas. Clínicamente cursa con una parálisis motora arrefléxica con trastornos sensitivos leves. En ocasiones la progresión de la enfermedad puede requerir hospitalización e incluso soporte ventilatorio. El pronóstico suele ser bueno y para su tratamiento son suficientes medidas de sostén y la retirada del fármaco sospechoso.

2. Polineuropatías inducidas por fármacos

El proceso patológico de la neuropatía periférica de origen farmacológico suele ser una degeneración axonal primaria por reacciones tóxicas o por cambios metabólicos en las neuronas o su entorno. Esta degeneración es seguida de una ruptura de la vaina mielínica. En la mayoría de los casos, ni la localización ni los mecanismos son conocidos. La desmielinización segmentaria de origen farmacológico sin afectación axonal es más rara. La existencia de enfermedades subyacentes puede facilitar su desarrollo.

La neuropatía periférica más frecuentemente inducida por fármacos es la mixta, sensorial y motora, si bien se pueden producir parestesias o afectación motora aisladas. El diagnóstico de una neuropatía por fármacos se efectúa por exclusión de otras causas y la existencia de una secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y el comienzo de la sintomatología.

En la **tabla I** se encuentran algunos de los fármacos más comúnmente implicados en la producción de neuropatías, clasificados según la afectación patológica y clínica a que dan lugar.

Antibióticos-antiinfecciosos, antivirales y tuberculostáticos.

La nitrofurantoina puede dar lugar a una polineuropatía mixta de predominio motor, dosis-dependiente. Es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica, y se ha asociado a un déficit de glutatión. Se estima una frecuencia de afectación neurológica de 7 por millón. Su causa es la degeneración de la vaina de mielina. Habitualmente, la recuperación es total o parcial tras la retirada del fármaco.

También se ha relacionado con la dosis la neuropatía sensorial asociada al metronidazol.

Los antirretrovirales empleados en el tratamiento de la infección por VIH pueden dar lugar a una polineuropatía distal simétrica, similar a la que produce el propio VIH. La lesión anatomopatológica es axonal.

Tabla I.- Resumen de fármacos implicados en la producción de neuropatías.

FARMACO	TIPO	CLINICA
Maleato de perhexilina Suramina	DEGENERACION MIELINICA	MOTORA
Amiodarona Cloroquina Sales de oro Fenitoína Estreptokinasa Gangliósidos Vacunas		MIXTA
Piridoxina Cisplatino Paclitaxel Docetaxel Hidralacina Estavudina	DEGENERACION AXONAL	SENSITIVA
Cimetidina Carbimazol		MOTORA
Vincristina Colchicina Disulfiram Clioquinol Talidomida Isoniazida Metronidazol Nitrofurantoina Vidarabina Zalcitabina Didanosina		MIXTA

Modificada de Masson y cols.

La neuropatía por ddC (zalcitabina) se describió en los estudios preclínicos realizados en animales. Durante el desarrollo de los ensayos clínicos con pacientes la frecuencia de aparición, duración y gravedad de la neuropatía se relacionó con la dosis, oscilando entre un 25 y un 66%. El ddi (didanosina) puede producir una neuropatía similar a la inducida por ddC, también dosis-dependiente, aunque menos frecuente. Por último, el d4T (estavudina) produce, como principal toxicidad limitante de dosis, una neuropatía, preferentemente sensorial y periférica.

El arabinósido de adenina (vidarabina) se ha asociado a la aparición de neuropatía periférica. Se trata de un cuadro producido por degeneración axonal, que puede empeorar por enfermedad hepática.

La isoniazida interfiere con el metabolismo de la piridoxina y puede causar una neuropatía axonal. Se ha estimado una incidencia de 0,2 a 2% y se asocia a dosis superiores a 300 mg al día. Se puede prevenir administrando conjuntamente piridoxina. El etambutol da lugar, además, a una neuropatía óptica. Otros fármacos que producen neuropatías similares son la protionamida y la etionamida. La propia piridoxina, a dosis altas (mayores de 500 mg al día), se ha asociado a neuropatías axonales de predominio sensitivo.

Entre los fármacos de este grupo que producen neuropatías de predominio motor destacan la dapsona, las sulfamidas, y la amfotericina.

Antineoplásicos.

El tratamiento con cisplatino más etopósido se ha asociado a neuropatía. La dosis total de cisplatino, así como la pauta de administración, parecen relacionadas con la aparición de una polineuropatía simétrica, distal y de predominio sensitivo. Su sustrato patológico es la degeneración axonal.

La polineuropatía que inducen los alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina) es mixta de predominio motor. El desarrollo de la misma se produce en los dos meses siguientes al comienzo del tratamiento, principalmente en pacientes con linfoma. La lesión es de tipo axonal. El cuadro mejora de forma espontánea tras la retirada del fármaco.

Los taxoides (paclitaxel y docetaxel) son un grupo de antineoplásicos recientemente comercializados; se han observado neuropatías periféricas de moderada intensidad en pacientes tratados con estos fármacos, incluso con dosis elevadas, principalmente en pacientes con patología de base que favorecen la aparición de estos cuadros.

Antirreumáticos.

La colchicina puede producir una neuropatía mixta, acompañada de miopatía, por degeneración axonal. El cuadro puede dar lugar a problemas de diagnóstico diferencial

con la polimiositis o la neuropatía urémica. Las sales de oro son capaces también de producir neuropatías mixtas.

Gangliósidos.

La seguridad de estos compuestos se empezó a cuestionar a partir de la aparición de cuadros de neuropatía en relación a su administración. En Alemania este grupo de fármacos se retiró tras la aparición de seis casos de síndrome de Guillain-Barré. En España se notificaron 17 casos de polineuropatía motora tras su administración (Figueras y cols. 1992). En otra serie se recogía la aparición de 24 casos de síndrome de Guillain-Barré en individuos que habían recibido gangliósidos (Landi y cols. 1993). En 1993, el Ministerio de Sanidad, de acuerdo con el laboratorio promotor, suspendió temporalmente la comercialización de aquellas especialidades que contenían gangliósidos como principio activo, con el fin de reevaluar la relación beneficio-riesgo.

Vacunas.

La necesidad de prevenir diversas enfermedades graves, tales como poliomieltis, tos ferina, rubeola o tétanos, ha dado lugar al desarrollo de programas de vacunación masiva de poblaciones susceptibles. La administración de vacunas se ha asociado con la aparición de reacciones adversas, las más graves en el sistema nervioso.

La neuropatía asociada a toxoide tetánico se ha relacionado con la administración de dosis posteriores de la vacuna, cuando ya se ha alcanzado un nivel de anticuerpos suficiente, de 19 casos publicados, el 85% recibió más de una inyección. En la mayoría de ellos la aparición de la polineuropatía se produjo en los 14 días posteriores a la inmunización. La recuperación fue completa en 8 de los 10 pacientes con aparición de los síntomas antes de los 14 días, mientras que los tres pacientes en los que comenzaron después, sólo tuvieron recuperaciones parciales. Se han comunicado 22 casos de mononeuritis y polineuritis tras inmunización con la vacuna del tétanos (Quast y cols. 1979). En una comunicación de un síndrome de Guillain-Barré tras vacunación con toxoide tetánico a un paciente de 47 años, sin antecedentes de interés, se ha implicado un mecanismo de hipersensibilidad al antígeno tetánico purificado (Newton y Janati 1987). Se han comunicado también casos de neuropatía del plexo braquial, polirradiculoneuritis y neuropatía recurrente.

Un informe realizado por el Instituto de Medicina de la Academia de Ciencias de Estados Unidos de América en el año 1992 concluyó que no existían evidencias a favor de una relación causal entre la vacuna difteria-tétanos-pertussis (DTP) y la aparición de síndrome de Guillain-Barré o de neuropatía periférica. En el año 1994, el mismo organismo pasó a considerar que existían evidencias que apoyaban dicha relación, por lo que se podía considerar que la vacuna de la difteria y el toxoide tetánico podían dar lugar a la

aparición de síndrome de Guillain-Barré y neuritis braquial, y la vacuna oral de la poliomielitis a la aparición de síndrome de Guillain-Barré.

De forma aislada, se ha comunicado la aparición de síndrome de Guillain-Barré asociado a otras vacunas, como la de H. influenza, el virus de la rabia, o la hepatitis B.

Otros fármacos.

El disulfiram puede producir neuropatía como efecto adverso severo. Se trata de una reacción dosis-dependiente.

Hasta la fecha se han notificado ocho casos de síndrome de Guillain-Barré en relación al tratamiento fibrinolítico con estreptokinasa.

BIBLIOGRAFIA

- Arezzo J., Schaumburg H.H., Schroeder C.E., Litwak M.S., Davidovich A. "Dideoxycytidine (ddC) neuropathy: an animal model in the cynomolgous monkeys". *Neurology*. 1990; 40 (Suppl. 1): 428-429.
- Beghi E., Kurland L.T., Mulder D.W., Nicolasi A. «Brachial plexus neuropathy in the population of Rochester, Minnesota, 1970-1981». *Ann. Neurol.* 1985; 18: 320-323.
- Berger A.R., Arezzo J.C., Schaumburg H.H., y cols. "2',3'-Dideoxycytidine (ddC) toxic neuropathy: a study of 52 patients". *Neurology*. 1993; 43: 358-362.
- Browne M.J., Mayer K.H., Chafee S.B., y cols. "2',3'-Dideoxythymidine (d4T) in patients with AIDS or AIDS-related complex: a phase I trial". *J. Infect. Dis.* 1993; 167: 21-29.
- Davies D.M. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford University Press. 4ª Ed. 1991.
- Elliott T.E., Moertel C.G., Wieand H.S., Hahn R.G., Gerstner J.B., Tschetter L.K., Mailliard A. «A phase II study of the combination of etoposide and cisplatin in the therapy of advanced gastric cancer». *Cancer*. 1990; 65: 1491-1494.

- Figueras A., Morales-Olivas F.J., Capellà D, Palop V, Laporte J.R. «Bovine gangliosides and acute motor polyneuropathy». *BMJ*. 1992; 305: 1330-1331.
- Higa G.M., Wise T.C., Crowell E.B. "Severe, disabling neurologic toxicity following cisplatin retreatment". *Ann. Pharmacother.* 1995; 29: 134-137.
- Holliday P.L., Bayer R.B. «Polyradiculoneuritis secondary to immunization with tetanus and diphtheria toxoids». *Arch. Neurol.* 1983; 40: 56-57.
- Howson C.P., Fineberg H.V. «Adverse events following pertussis and rubella vaccines: summary of a report of the Institute of Medicine». *JAMA*. 1992; 267: 392-396.
- Kuncel R.W., Cronblath D.R., Avila O., Duncan G. «Electrodiagnosis of human colchicine myoneuropathy». *Muscle Nerve*. 1989; 12: 360.
- Landi G., D'Alessandro R., Dossi B.C., Ricci S., Simone I.S., Ciccone A. «Guillain-Barré syndrome after exogenous gangliosides in Italy». *BMJ*. 1993; 307: 1463-1464.
- Masson C., Boulu P., Hénin D. «Les neuropathies iatrogènes». *Rev. Med., Interne*. 1992; 13: 225-232.
- Newton N., Janati A. «Guillain-Barré Syndrome after vaccination with purified tetanus toxoid». *South. Med. J.* 1987; 80: 1053-1054.
- Pazdur R., Kudelka A.P., Kavanagh J.J., Cohen P.R., Raber M.N. «The taxoids: Paclitaxel (Taxol registered) and docetaxel (Taxotere registered)». *Cancer Treat. Rev.* 1993; 19: 351-386.
- Pollard J.D., Selby G. «Relapsing neuropathy due to tetanus toxoid». *J. Neurol. Sci.* 1987; 37: 113-125.
- Quast U., Hennesen W., Widmark R. «Mono- and polyneuritis after tetanus vaccination (1970-1977)». *Devel. Biol. Standard.* 1979; 43: 25-32.
- Reinstein L., Pargamet J.M. «Peripheral neuropathy after multiple tetanus toxoid injections». *Arch. Phys. Med. Rehab.* 1982; 63: 332.
- Rutledge S.L., Snead O.C. «Neurologic complications of immunizations». *J. Pediatr.* 1986; 109: 917-924.
- Schaumburg H., Kaplan J., Windebank A., Vick N., Rasmus S., Pleasure D., Brown M.J. «Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome». *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 445-448.
- Simpson D.M., Tagliati M. "Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection". *J. AIDS*. 1995; 9: 153-161.
- Stratton K.R., Howe C.J., Johnston R.B. «Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella: summary of a report from the Institute of Medicine». *JAMA*. 1994; 271: 1602-1605.
- Taylor B.V., Mastaglia F.L., Stell R. «Guillain-Barré syndrome complicating treatment with streptokinase». *Med. J. Aust.* 1995; 162: 214-215.
- Thomas R.J. «Neurotoxicity of antibacterial therapy». *South. Med. J.* 1994; 87: 869-874.

4.- DEBATE SOBRE LOS NUEVOS ANTICONCEPTIVOS ORALES: RECOMENDACIONES DE LAS AUTORIDADES SANITARIAS.

Con el desarrollo de progestágenos de tercera generación (desogestrel y gestodeno) se ha buscado minimizar los efectos adversos relacionados con la androgenización (acné, hirsutismo) y los efectos sobre el metabolismo de lípidos y carbohidratos, para así disminuir el riesgo de enfermedad tromboembólica arterial, en particular infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares, aunque hasta el momento no se ha demostrado una disminución de la incidencia de estas complicaciones. En España el desogestrel se comercializó en 1986, y las primeras especialidades con gestodeno en 1992.

La difusión de los resultados preliminares de tres estudios epidemiológicos ha originado una polémica sobre las combinaciones anticonceptivas con progestágenos de terce-

ra generación. A partir de estos estudios se ha podido estimar un riesgo dos veces mayor de trombosis venosa en las usuarias de los contraceptivos con progestágenos de tercera generación frente a usuarias de otras combinaciones. Este incremento de riesgo representa que 30 por 100.000 mujeres-año expuestas a estos anticonceptivos desarrollarán trombosis venosa profunda, frente a 15 por 100.000 expuestas a los otros; ambos riesgos siguen siendo inferiores al riesgo estimado con el embarazo (60 por 100.000). El riesgo de trombosis venosa profunda se ha relacionado con el componente estrogénico, por lo que el mecanismo por el que estos preparados puedan incrementar este riesgo es desconocido. En los últimos meses, principalmente en el Reino Unido, ha habido una intensa discusión científica respecto al significado y consecuencia de estos resultados. Las autori-