

ÍNDICE

1. Uveítis y escleritis asociadas a bifosfonatos
2. Tacrolimus y apraxia
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 3.1. Bifosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar (8 de noviembre de 2005).
 - 3.2. Galantamina (Reminyl®): incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Información actualizada de la nota informativa 2005/02 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (24 de octubre de 2005).
 - 3.3. Suspensión cautelar de la autorización de comercialización de Hexavac® (vacuna hexavalente) (20 de septiembre de 2005).

Uveítis y escleritis asociadas a bifosfonatos

1

La presencia de "ojo rojo", visión borrosa, fotofobia, dolor ocular y manchas negras flotantes pueden ser síntomas de entidades clínicas potencialmente graves como escleritis o uveítis.

La uveítis anterior (iritis, ciclitis o iridociclitis) representa el 75% de todas las uveítis. Los signos que suelen estar presentes son miosis, hiperemia del iris y ciliar y exudado de células y proteínas en la cámara anterior (Tyndall y Flare positivos con lámpara de hendidura). Las potenciales complicaciones de la uveítis anterior son el glaucoma secundario, las cataratas y las sinequias pupilares. La uveítis posterior (coroiditis, corioretinitis) puede dar lugar a edema macular cistoide, vitritis, neovascularización o pérdida de campo visual¹. La etiología más frecuente de ambas es idiopática, aunque también pueden estar presentes en enfermedades autoinmunes o ser causadas por agentes infecciosos.

La uveítis por medicamentos supuso el 0,5% de todas las uveítis diagnosticadas en un hospital terciario². Aplicando los criterios de causalidad de la OMS y de Naranjo se ha establecido una relación de causalidad "cierta" para los bifosfonatos y el topiramato, y una relación "probable" para rifabutin, sulfonamidas sistémicas, cidofovir intravenoso e intravítreo, corticoides tópicos y latanoprost tópico^{2,3,4}.

En la escleritis los síntomas más prominentes son el dolor y un enrojecimiento azul-violáceo del ojo, el signo clínico más relevante para el diagnóstico es la presencia de edema escleral en la biomicroscopía. La localización más habitual es la anterior. Es más frecuente en mujeres. Entre un 39% y un 50% se asocian a una enfermedad sistémica, aunque los agentes infecciosos también pueden causar escleritis. Una de sus potenciales complicaciones es la pérdida de visión⁵. Los bifosfonatos son el primer grupo de fármacos a los que se ha atribuido la aparición de escleritis⁶.


VI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA
"HACIA LA PREVENCIÓN DEL RIESGO"

Los bifosfonatos son fármacos que inhiben la reabsorción ósea. Están indicados en prevención de fracturas en osteoporosis postmenopáusica, en la hipercalcemia secundaria a neoplasias malignas, en la prevención de acontecimientos óseos en pacientes con metástasis óseas u osteolisis secundaria a neoplasias y en el tratamiento de las alteraciones óseas de la enfermedad de Paget, aunque las indicaciones son diferentes para cada uno de los fármacos. En la tabla 1 aparecen reflejadas tanto las indicaciones como la información que contiene la ficha técnica sobre aparición de reacciones oculares.

En una revisión de reacciones adversas oculares con fármacos, recogidas en el National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects de Estados Unidos, en la FDA y en la OMS, se encontraron 438 reacciones oculares con bifosfonatos. Las más relevantes fueron uveítis con pamidronato (66 casos) y alendronato (19 casos); escleritis con pamidronato (19), alendronato (4) y risedronato (1); epiescleritis con pamidronato (10) y conjuntivitis inespecífica con pamidronato (72), alendronato (30), risedronato (7) y etidronato (3). Otros síntomas descritos son dolor ocular, visión anormal o borrosa y fotofobia^{6,7}.

Entre los acontecimientos adversos oculares en una cohorte de 13.643 pacientes tratados con risedronato se recogieron 3 comunicaciones de iritis, 2

de uveítis y 2 de queratitis para las que la información de seguimiento fue limitada⁸.

Los síntomas de uveítis generalmente se inician en las primeras 48 horas de la administración oral o intravenosa del bifosfonato^{9,10}, aunque una paciente toleró sin problemas alendronato 10 mg/d durante un año y fue a las 48 horas de cambiar a alendronato semanal 70 mg/d cuando presentó la uveítis¹¹. En otra paciente los síntomas aparecieron a las tres semanas de iniciar el tratamiento con alendronato¹².

La duración del tratamiento hasta la aparición de la escleritis varía según el tipo de fármaco, con pamidronato se presentó en las primeras 48 horas en el 82% de los casos⁷, en uno de los casos descritos con alendronato los síntomas se produjeron a los 10 días de tratamiento¹³.

La uveítis por bifosfonatos es generalmente bilateral, 6 de 7 casos en una serie¹⁰, aunque también se han publicado casos aislados unilaterales¹² y la localización es anterior aunque se ha descrito un caso de panuveítis¹⁴. En una serie en la que 5 pacientes fueron reexposados a pamidronato, 4 volvieron a presentar uveítis¹⁰, en algunos de los casos aislados publicados la reexposición fue positiva^{9,14}. La evolución es buena sin recurrencias después de retirar el fármaco^{11,12}.

Los casos de escleritis con alendronato suelen ser unilaterales^{10,13,15}. Los

síntomas se iniciaron a las 6 semanas de tratamiento en un caso publicado con alendronato¹⁵. Se puede producir más de un efecto ocular al mismo tiempo (ej epiescleritis y uveítis)^{6,7}.

En una revisión de notificaciones espontáneas de uveítis, escleritis y epiescleritis en Australia¹⁶, en 21 se pudo documentar la evolución: 15 se habían recuperado cuando se envió la notificación, en cuatro de los seis que no se habían recuperado se comunicó que estaban mejorando, aunque uno de ellos requirió trabeculectomía. Un paciente tuvo reducción de agudeza visual.

Tradicionalmente se ha atribuido al grupo amino de los bifosfonatos la capacidad de producir uveítis y escleritis, en base al caso de una paciente que toleró etidronato, que no contiene este grupo amino, y que presentó uveítis tanto con risedronato como con pamidronato⁹. Sin embargo, recientemente se ha descrito un caso con clodronato, un bifosfonato que no posee grupo amino, de uveítis bilateral en una paciente tratada con clodronato semanal por vía I.M. que comenzó con síntomas compatibles con uveítis a los 4 meses de iniciar el tratamiento. Meses después se readministró clodronato con reaparición de la uveítis a las 24 horas¹⁷. También se ha publicado un caso de uveítis con zoledronato que posee un grupo imidazol en lugar del grupo amino¹⁸.

Tabla 1.
Indicaciones de bifosfonatos.

	Año comercialización	Vía	Osteoporosis	E Paget	Hipercalcemia por tumores	Osteolisis 2aria a procesos malignos	RAM oculares en ficha técnica
Alendronato	1996	Oral	+				Sí
Clodronato	1991	Oral, IV			+	+ ²	No
Etidronato ¹	1982	Oral	+	+			No
Ibandronato	1997	IV			+	+ ³	No
Pamidronato	1998	IV		+	+	+ ⁴	Sí
Risedronato	2000	Oral	+	+			Sí
Tiludronato	1997	Oral		+			No
Zoledronato	2001	IV			+	+ ²	Sí

1 Indicado también en prevención y tratamiento de las osificaciones heterotópicas debidas a lesión de médula espinal o reemplazamiento quirúrgico de cadera.

2 Metástasis ósea de procesos malignos sin especificar.

3 Metástasis ósea de cáncer de mama.

4 Metástasis ósea en cáncer de mama y mieloma múltiple.

NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES OCULARES CON BIFOSFONATOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Se ha analizado la desproporcionalidad de la frecuencia de notificación espontánea de reacciones adversas oculares con bifosfonatos frente a la de reacciones adversas oculares con el resto de los fármacos en la base del Sistema Español de Farmacovigilancia FEDRA recibidas desde el año de comercialización de cada uno de los fármacos hasta el 19 de octubre de 2005. Para ello se ha utilizado la odds ratio de notificación (OR). Todos los casos asociados con bifosfonatos en FEDRA se han producido en mujeres, por lo que se ha comparado con las reacciones adversas oculares de la base notificadas sólo en mujeres.

Se han recibido 36 notificaciones espontáneas de síntomas oculares asociados a bifosfonatos. Son todas mujeres con una media de edad de 63 años (DE 10,72), rango de 31 a 87.

Con alendronato se han recibido 422 notificaciones, en 25 (6%) se describen síntomas oculares. Para alendronato la OR es 1,84 (IC_{95%} 1,22-2,76). Se han notificado visión anormal en 16 notificaciones, dolor ocular en 9, uveítis en 4, conjuntivitis en 4, diplopia, escotoma, queratitis y sinequia posterior en una ocasión cada una de ellas.

Con risedronato se han recibido 163 notificaciones, en 10 (6%) se describen síntomas oculares, OR 1,88 (IC_{95%} 0,99-3,58). Se han notificado visión anormal en 5 notificaciones, conjuntivitis en 3, uveítis en 2, dolor ocular en 2 y escleritis en 1.

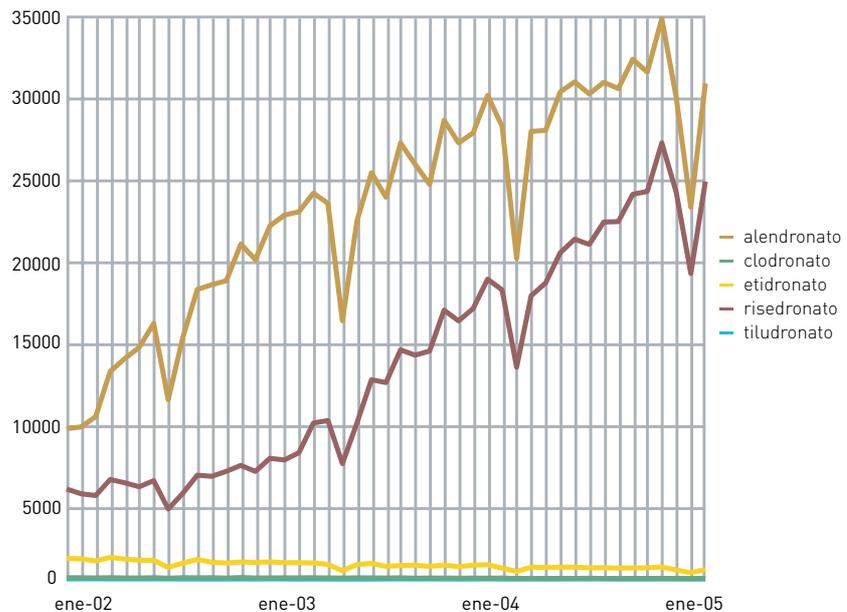
Con pamidronato de las 23 notificaciones recibidas en una notificación se describe visión anormal y catarata, OR 1,29 (IC_{95%} 0,17-9,60).

Con el resto de bifosfonatos no se han notificado reacciones adversas oculares.

De los 6 casos notificados de uveítis con bifosfonatos, sólo en 3 se puede establecer la secuencia temporal, con alendronato los síntomas aparecieron a los 7 días en un caso y al año y medio en otro; con risedronato los síntomas

Figura 1.

Evolución del consumo de bifosfonatos orales en pacientes/mes en la Comunidad de Madrid (enero 2002-septiembre 2005)



Fuente: Farm@drid, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Consejería de Sanidad y Consumo, Comunidad de Madrid. Pacientes/mes calculados mediante la DDD (Dosis Diaria Definida).

aparecieron a los 8 días. El único caso notificado de escleritis se presentó en las primeras 24 horas de la administración de risedronato.

Se notifican más reacciones adversas oculares con alendronato y risedronato que con el resto de fármacos en FEDRA. El número de notificaciones de alteraciones oculares con alendronato y risedronato es mayor que con el resto de bifosfonatos, ello coincide con un mayor consumo de estos dos bifosfonatos.

En la Figura 1 se recoge el consumo de los bifosfonatos por vía oral en la Comunidad de Madrid. No aparece reflejado el consumo intrahospitalario por no estar disponible.

CONCLUSIONES

Se han sugerido las siguientes recomendaciones en los pacientes tratados con bifosfonatos^{6,7,19}:

- Los pacientes con dolor ocular o pérdida de visión deben ser referidos al oftalmólogo.

- La conjuntivitis no específica no suele requerir tratamiento y generalmente remite aunque haya exposiciones subsecuentes.

- Para que la escleritis se resuelva, incluso durante el tratamiento médico completo, es necesario suspender el bifosfonato.

- La uveítis cede con el tratamiento específico pero recurre si se continúa con el bifosfonato, por lo que es necesario suspender el tratamiento.

Las reacciones adversas oculares, como la uveítis y la escleritis están descritas en las fichas técnicas del alendronato, el risedronato, el pamidronato y el zoledronato. Son reacciones que pueden ser graves, por lo que, aunque sean conocidas, deben ser notificadas al Centro de Farmacovigilancia. Con el resto de bifosfonatos no aparecen descritas alteraciones oculares en la ficha técnica, aunque hay casos publicados con algunos de ellos y por lo tanto deben ser comunicadas por considerarse desconocidas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Uveitis Information Group. http://www.uveitis.net/pt%20info%20miscell%20main_complications_of_uveitis.htm. (Acceso 25/10/2005).
- 2.-Fraunfelder FW, Rosembaum JT. Drug-induced uveitis. Incidence, prevention and treatment. *Drug Saf* 1997; 17: 197-207.
- 3.-Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 557-570.
- 4.-Cano Parra J; Diaz-LLopis M. Uveítis inducida por fármacos. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. N°3. Marzo 2005. <http://www.oftalmo.com/seo/2005/03mar05/04.htm>. (Acceso 25/10/2005)
- 5.-Okhravi N, Odufuwa B, McCluskey P, Lightman S. Scleritis. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(4):351-63.
- 6.-Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *New Engl J Med* 2003;348(12):1187-8.
- 7.-Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular reactions recently identified by the National Registry of Drug-induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology* 2004; 111: 1275-1279.
- 8.- Aurich Barrera B; Wilton LV, Shakir SAW. Ophthalmological events in patients taking risedronate: follow up information in a prescription-event monitoring study. *Drug Safety* 2004;27(12):916-7.
- 9.- Siris ES. Bisphosphonates and iritis. *Lancet* 1993;341:436-437.
- 10.- Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 220-224.
- 11.-Malik AR, Campbell SH, Toma NM. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1443 <http://bjo.bmjournals.com/cgi/content/full/86/12/1443> (Acceso 25/10/2005).
- 12.-Salmen S, Berrueta L, Sanchez N et al. Nongranulomatous Anterior Uveitis Associated with Alendronate Therapy. *Invest clín* 2002;43(1):49-52. http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332002000100006&lng=es&nrm=iso. [citado 26 Octubre 2005].
- 13.-Mbekeani JN, Slamovits TL, Schwartz BH, Sauer HL. Ocular inflammation associated with alendronate therapy. *Arch Ophthalmol* 1999;117:837-838.
- 14.-Asensio Sánchez Vm, Botella Oltra G, Carrasco E. Bifosfonatos e inflamación intraocular. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología Feb 2004.
- 15.-Leung S, Ashar BH, Miller RG. Bisphosphonate-associated scleritis: a case report and review. *South Med J*. 2005;8(7):733-5.
- 16.-Anon. Bisphosphonates and ocular inflammation. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004;23(2):7-8.
- 17.-Fietta P; Manganeli P; Lodigiani L. Clodronate induced uveitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:378 <http://ard.bmjournals.com/cgi/reprint/62/4/378>.
- 18.-Durnian JM, Olujuhongbe A, Kyle G. Bilateral acute uveitis and conjunctivitis after zoledronic acid therapy. *Eye*. 2005;19(2):221-2.
- 19.-Anon. Bisphosphonates and ocular disorders. *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 2003;13(4):1-2. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v13n4_e.html

Tacrolimus y Apraxia

El tacrolimus, antes conocido como FK506, es un inmunosupresor de tipo macrólido que suprime la respuesta inmunológica tanto humoral como celular. Es químicamente diferente de la ciclosporina, pero ambos poseen efectos inmunosupresores similares¹. El tacrolimus inhibe la activación de los linfocitos T, y aunque su mecanismo de acción exacto es desconocido², se propone que se debe a su capacidad de unión a una proteína intracelular que origina la formación de un complejo capaz de inhibir la actividad fosfatasa de la calcineurina. Como consecuencia inhibe la formación de linfoquinas y la activación de linfocitos T. Está comercializado en España desde 1996.

Sus indicaciones son la inmunosupresión primaria en receptores de aloinjertos hepáticos o renales, así como el

tratamiento del rechazo de aloinjertos hepáticos, renales o cardíacos resistentes a los tratamientos inmunosupresores convencionales. Se administra habitualmente en combinación con otros inmunosupresores durante el periodo postoperatorio inicial y su dosis puede variar dependiendo de la pauta inmunosupresora elegida, ajustando de acuerdo a las necesidades del paciente, con la ayuda de la monitorización de los niveles en sangre, y basándose en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerabilidad individual. Según su Ficha Técnica, en la práctica clínica, los niveles mínimos detectados en sangre suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal, durante el periodo postoperatorio temprano. Posteriormente, durante la terapia de

mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml tanto en los pacientes con trasplante hepático como en los pacientes con trasplante renal. Niveles sanguíneos de tacrolimus en la franja inferior del margen terapéutico se acompañan de una mejoría significativa de su perfil de seguridad³.

La neurotoxicidad por tacrolimus es bien conocida, similar a la descrita con ciclosporina, y más frecuente en los pacientes sometidos a trasplante hepático⁴. Entre los síntomas de neurotoxicidad se encuentran la cefalea y el temblor, que son algunas de las reacciones adversas más frecuentemente observadas con el fármaco, en más del 10% de los pacientes³. Entre los cuadros más graves aunque poco frecuentes se citan en algunas fuentes^{1,4,5} casos de

mutismo y apraxia del habla, que sin embargo no aparecen reflejados en la Ficha Técnica española ni americana del fármaco^{2,3}. En una serie relativamente antigua de 44 pacientes tratados con tacrolimus tras trasplante hepático, 14 de ellos presentaron neurotoxicidad clínica, la mayoría temblor, pero 3 presentaron episodios de apraxia del habla con mutismo y apraxia oral no verbal, con comprensión normal. En dos casos se realizaron TAC y RMN que fueron normales, y revirtieron con la disminución de la dosis. El tercer caso mantenía habla dubitativa al mes, siendo normales los TAC con contraste repetidos que se le realizaron⁶.

La apraxia es la pérdida de la capacidad de ejecutar movimientos o actos finalistas, que no es debida a debilidad, incoordinación, pérdida sensorial o incapacidad para comprender órdenes. Su característica principal es la imposibilidad de realizar ciertos actos en forma adecuada, con conservación de los movimientos aislados de los que tales actos dependen. Es como si el sujeto sabiendo lo que quiere realizar no pudiera traducirlo en la sucesión de movimientos necesarios para su ejecución. La apraxia puede objetivarse cuando el sujeto trata de realizar el movimiento en respuesta a una orden verbal, o cuando trata de imitar los gestos del examinador.

Recientemente se ha recibido en este Centro de Farmacovigilancia la notificación de un caso de apraxia y disartria del habla asociadas con tacrolimus publicada como comunicación a un congreso⁷. Se trata de un paciente varón de 45 años, diestro, al que se realizó trasplante hepático por hepatitis alcohólica terminal, que comenzó a recibir tacrolimus a dosis variables inmediatamente después del trasplante. El día 7 después de la cirugía presentó disartria y habla dubitativa con tartamudeo, importante apraxia oral no verbal y apraxia oro-buco-lingual. Escribía correctamente de forma espontánea y al dictado y su comprensión escrita era normal. El día 10 había empeorado presentando un mutismo total, manteniendo la normalidad de otras funciones del lenguaje. El día 12 se suspendió la administración de tacrolimus. El día 30

habían mejorado los trastornos del habla aunque persistían elementos de disartria residuales. Durante el tratamiento los niveles de tacrolimus se habían mantenido entre 9-12 ng/ml, en el EEG se observó lentificación generalizada leve de la actividad, y en la RMN se objetivó atrofia cerebral generalizada moderada sin anomalías focales.

En la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos FEDRA únicamente figura otro caso de alteraciones del habla, también procedente de la comunicación a un congreso⁸. Se trata de una mujer de 57 años con antecedentes de disartria secundaria a toxicidad por aluminio en relación con diálisis, que tras trasplante renal inició tratamiento con tacrolimus presentando empeoramiento de su disartria residual y frecuentes caídas, algunas con pérdida de conciencia. En la exploración existía déficit de atención leve, disartria con componente de disfasia motora y mioclonias multifocales. Los niveles de tacrolimus eran normales, en la RMN existía múltiple afectación de sustancia blanca a varios niveles y en el EEG existía enlentecimiento difuso con abundantes ondas trifásicas. Tras la suspensión del tacrolimus se produjo clara mejoría clínica y electroencefalográfica.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Reactions (1983-Sep 2005), Excerpta Medica Drugs & Pharmacology y MEDLINE, encontrando otros dos casos publicados muy similares al descrito. El primer caso^{9,10} es un varón de 46 años (genotipo mujer) que tras un trasplante hepático y tratamiento postquirúrgico con tacrolimus presentó el día 7 disartria, con mutismo total entre los días 10 y 20 e importante apraxia oral no verbal. La escritura espontánea y al dictado era adecuada y las pruebas de comprensión oral y escrita eran normales, así como la memoria. Aunque la latencia de respuestas estaban prolongadas y sus movimientos eran hipoquinéticos, no presentaba alteraciones sensoriales, motoras, de pares craneales, de reflejos tendinosos, ni de coordinación. En el EEG únicamente se observó enlentecimiento generalizado de la actividad y tanto en el TAC como en la RMN existía atrofia cerebral generalizada

moderada sin anomalías focales. El día 14 se suspendió la administración de tacrolimus y el día 16 presentó 10 convulsiones tónico-clónicas durante 4 horas tras la administración de globulina anti-timocito IV. El día 21 se recuperó del mutismo, aunque persistía apraxia del habla importante, con disartria y apraxia oral no verbal; el día 35 había mejorado claramente de las apraxias del habla y oral no verbal, con elementos residuales de disartria hipoquinética, espástica y atáxica.

El otro caso¹¹ es un varón de 48 años al que se realizó trasplante hepático e inició tratamiento con tacrolimus y prednisona, recibiendo los días 1 y 2 también azatioprina y OKT3 (muro-monab-CD3). A los 4 días del trasplante presentó un cuadro de delirio con desorientación y labilidad emocional incluyendo ideación suicida; el habla era normal, y al objetivarse niveles de tacrolimus de 23,4 ng/ml se disminuyó la dosis, resolviéndose el cuadro. El día 9 post-trasplante desarrolló dificultad para hablar y tragar y temblor de manos bilateral. Estaba alerta, respondía a órdenes escritas y verbales correctamente, la comprensión era adecuada, pero el habla era disártrica, lenta y dubitativa, con el resto de exploración neurológica normal y sin reaparición de clínica psiquiátrica. Los niveles de tacrolimus eran de 51,7 ng/ml por lo que se suspendió su administración. Al día siguiente presentó mutismo e incapacidad para sacar la lengua. En el EEG existía enlentecimiento difuso generalizado y en la RMN se observó atrofia generalizada y cambios inespecíficos de sustancia blanca peritrial. No existía evidencia de mielinos central o extrapontina. El día 14 podía sacar la lengua y emitir sonidos aunque no palabras. Se realizó PET en el que se observó disminución de la tasa metabólica en lóbulos temporales y zona parieto-occipital adyacente bilateral. El paciente fue mejorando progresivamente de la apraxia del habla, aunque persistían elementos residuales en el día 30, momento del alta.

El mutismo después del trasplante hepático puede ser el resultado de una mielinos central pontina, secundaria a una corrección de hiponatremia exce-

sivamente rápida, pero una vez que ésta se ha descartado se debe pensar en los fármacos como posible causa. Con ciclosporina se ha descrito una alteración del habla característica (disartria, tartamudeo y apraxia del habla que evoluciona a mutismo) muy similar a la comunicada con tacrolimus, que ocurre aproximadamente en el 1% de los pacientes con trasplante hepático tratados con el fármaco¹². Aparece en los primeros 10 días tras el inicio del tratamiento con ciclosporina y mejora significativamente al mes de la retirada, aunque en algunos casos todavía persisten alteraciones residuales al año. No existe una clara correlación entre los niveles séricos de

ciclosporina y la aparición de la clínica y en algunos casos además de la apraxia del habla presentaron convulsiones.

En los casos descritos con tacrolimus destaca la similitud de los cuadros y evolución clínica. No parece que existan signos o pruebas diagnósticas específicas, y aunque la relación con niveles elevados de tacrolimus no está clara, los pacientes mejoraron claramente tras la suspensión del medicamento. Distintos autores consideran que los cuadros de apraxia del habla/mutismo asociados a tacrolimus podrían ser el resultado de una o más alteraciones neuroquímicas^{7,9,11}.

La apraxia del habla es un tipo de neurotoxicidad por tacrolimus poco frecuente, pero muy incapacitante. Puesto que el cuadro clínico es muy característico, es importante tenerlo en consideración en el periodo postquirúrgico en los pacientes con trasplante hepático, pues la rápida suspensión del fármaco podría mejorar la evolución clínica.

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, y especialmente aquellas clínicamente relevantes y poco conocidas, como la apraxia por tacrolimus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tacrolimus. Drugdex Drug Evaluations. MICROMEDEX® Healthcare Series Vol. 126 expires 12/2005.
2. Prograf®. Physician's Desk Reference. Versión electrónica. MICROMEDEX® Healthcare Series Vol. 126 expires 12/2005.
3. Prograf®. Ficha técnica española: <http://sinaem.agedmed.es:83/presentacion/principal.asp>
4. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 2000;13:313-26.
5. Tacrolimus. MARTINDALE The Complete Drug Reference. Versión electrónica. MICROMEDEX® Healthcare Series Vol. 126 expires 12/2005.
6. Wijdicks EFM, Wiesner RH, Dahlke LJ, Krom RAF. FK506-induced Neurotoxicity in Liver Transplantation. *Ann Neurology* 1994; 35: 498-501.
7. Sepúlveda JM, Ruiz JJ, González J, Rodríguez M, Núñez N, Gómez SM. Apraxia and dysarthria of speech with FK-506 [tacrolimus]. *J Neurol* 2005; 252 (s2): 122.
8. Galán L, García-Morales I, Gómez-Escalonilla C, Pérez-Martínez DA, Camacho-Salas A, Martínez-Salio A, Molina JA. Neurotoxicidad por tacrolimus con ondas trifásicas en el EEG [abstract]. LII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología* 2000.
9. Boeve BF, Kimmel DW, Aronson AE, De Groen PC. Dysarthria and apraxia of speech associated with FK-506 (tacrolimus). *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 969-72.
10. Boeve BF, Kimmel DW, Aronson AE, De Groen PC. Tacrolimus. Apraxia and dysarthria in a liver transplant recipient: case report. *Ann Neurology* 1994; 36: 261.
11. Bronster D, Gurkan A, Buchsbaum M, Sukru E. Tacrolimus-associated mutism after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2000; 70:976-82.
12. Bronster DJ, Boccagni P, O'Rourke M, Emre S, Schwartz M, Miller C. Loss of speech after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1995; 8: 234-7.

Noticias sobre seguridad de medicamentos

3

Bifosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar (8 de noviembre de 2005).

3.1.

Fuente de información: Sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, publicación en la literatura biomédica de casos y series de casos.

Alerta de seguridad: Se ha asociado el uso de bifosfonatos administrados vía intravenosa a la aparición de casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes oncológicos. Los casos notificados presentan características comunes como son:

- La especificidad por la zona del maxilar frente a otras localizaciones de osteonecrosis, que están prácticamente ausentes (p.ej. cadera o fémur).
- Los casos incluyen pacientes oncológicos con afectación ósea.
- En un elevado porcentaje de los casos existen antecedentes de procedimientos dentales (fundamentalmente extracciones dentarias) durante el tratamiento con bifosfonatos.

Recomendaciones y conclusiones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Se han iniciado algunos estudios observacionales con objeto de conocer la incidencia de la ONM en este tipo de pacientes y el papel que pueden tener en su aparición otros factores de riesgo como son el tratamiento con quimio y radioterapia y/o corticosteroides, procesos neoplásicos, patologías concomitantes (p.ej. problemas de coagulación, anemia, infecciones y patología

bucal preexistente entre otros) y otros factores asociados a la ONM.

Como consecuencia de estos datos de farmacovigilancia, se han actualizado las fichas técnicas y prospectos de pamidronato y ácido zoledrónico con objeto de incluir esta información de seguridad, así como recomendaciones específicas de prevención basadas en opiniones de expertos¹.

Los pacientes con cáncer que vayan a comenzar un tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa deben:

- Antes de iniciar el tratamiento, someterse a una revisión dental.
- Mientras estén recibiendo tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa, evitar intervenciones dentales invasivas, ya que si el paciente desarrolla una ONM durante el tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar el cuadro clínico.
- En el caso de pacientes que requieran intervenciones dentales, se recomienda interrumpir el tratamiento durante un tiempo como medida de precaución,

teniendo en cuenta la situación clínica individual de cada paciente.

¹Recomendaciones del panel de expertos reunido en Estados Unidos (Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting- marzo de 2005):

Nota completa en:

http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-17.pdf

Galantamina (Reminyl®): incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Información actualizada de la nota informativa 2005/02 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (24 de octubre de 2005).

3.2.

La ficha técnica de Reminyl® (galantamina) se ha actualizado con la información procedente del análisis final de los resultados de dos ensayos clínicos en pacientes con deterioro cognitivo leve. Los resultados finales de estos estudios confirman un incremento significativo de la mortalidad en los pacientes tratados con galantamina respecto a los que recibieron placebo (1,4% vs. 0,3%) sin que se demostrase que el tratamiento con galantamina fuese beneficioso sobre la evolución del deterioro cognitivo ni que disminuyese la conversión clínica a demencia.

En los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con enfermedad de Alzheimer

con una duración máxima de tratamiento de seis meses, no se ha observado este incremento de mortalidad.

Reminyl® está indicado únicamente en el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderadamente grave sin que se haya demostrado el beneficio del tratamiento con galantamina en pacientes con otros tipos de demencia u otros tipos de deterioro cognitivo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considera necesario reafirmar las recomendaciones realizadas en enero de este año, las cuales se encuentran expuestas en la

nota informativa 2005/02 de 26 de enero de 2005.

Para una información más detallada, se puede consultar la ficha técnica actualizada de Reminyl® con la nueva información resaltada.

Nota completa en:

http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_galantamina.htm

Ficha Técnica en:

http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/galantamina_ft-10-05.pdf

Suspensión cautelar de la autorización de comercialización de Hexavac® (vacuna hexavalente). (20 de septiembre de 2005).

3.3.

Fuente de información: Observación en niños vacunados con Hexavac®

Alerta de seguridad: Identificación de falta de inmunogenicidad a largo plazo frente a hepatitis B de esta vacuna. Actualmente se estima que esto puede ser debido a variabilidad en el proceso de fabricación del componente de hepatitis B de la vacuna. La protección frente al resto de antígenos incluidos en Hexavac® no está afectada (difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, Hemophilus influenzae tipo B).

Recomendaciones y conclusiones de la AEMPS: Suspender la autorización de comercialización de Hexavac®. La suspensión se mantendrá hasta que se

disponga de los resultados de estudios específicos para aclarar la capacidad inmunogénica de la vacuna a largo plazo frente a hepatitis B, los cuales se han puesto inmediatamente en marcha.

De acuerdo con los datos suministrados por la Compañía Sanofi-Pasteur, Hexavac® estuvo comercializada en España entre febrero de 2001 y diciembre de 2003, fecha en la que dejó de comercializarse. La última dosis puesta en el mercado corresponde a un lote con caducidad en mayo de 2005.

Las recomendaciones respecto a los niños vacunados con Hexavac® son las siguientes:

Niños que han completado la pauta de vacunación con Hexavac®: no es necesario adoptar ninguna medida especial en este momento.

Niños vacunados con Hexavac® en los que no se ha completado la pauta de vacunación: podrán completar dicha pauta con una vacuna pentavalente y una de hepatitis B o bien con otra vacuna hexavalente.

Nota completa en:

http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-16.pdf

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado.**
- **Para todos los medicamentos:**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Sub. Gral. de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios.
Dirección General de Farmacia y P.S.

P.^o Recoletos, 14 - 2.^a Planta - 28001 MADRID - Tfno. 91 426 92 31/17 - Fax 91 426 92 18
Correo Electrónico cfv.cm@salud.madrid.org - <http://www.madrid.org/sanidad/farmacia/farmacovigi>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva. Carmen Ibáñez Ruiz

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7813 [versión impresa] ISSN: 1697-316X [versión electrónica]
Dep. Legal: M-17811-1993



Dirección General de Farmacia
y Productos Sanitarios

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y CONSUMO

Comunidad de Madrid



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Agencia Española de
Medicamentos y
Productos sanitarios