

### 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 visual<sup>1</sup>. 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 terciario<sup>2</sup>. 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<sup>2,3,4</sup>.

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 visión<sup>5</sup>. Los bifosfonatos son el primer grupo de fármacos a los que se ha atribuido la aparición de escleritis<sup>6</sup>.

  
**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<sup>6,7</sup>.

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 limitada<sup>8</sup>.

Los síntomas de uveítis generalmente se inician en las primeras 48 horas de la administración oral o intravenosa del bifosfonato<sup>9,10</sup>, 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 uveítis<sup>11</sup>. En otra paciente los síntomas aparecieron a las tres semanas de iniciar el tratamiento con alendronato<sup>12</sup>.

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 casos<sup>7</sup>, en uno de los casos descritos con alendronato los síntomas se produjeron a los 10 días de tratamiento<sup>13</sup>.

La uveítis por bifosfonatos es generalmente bilateral, 6 de 7 casos en una serie<sup>10</sup>, aunque también se han publicado casos aislados unilaterales<sup>12</sup> y la localización es anterior aunque se ha descrito un caso de panuveítis<sup>14</sup>. En una serie en la que 5 pacientes fueron reexpuestos a pamidronato, 4 volvieron a presentar uveítis<sup>10</sup>, en algunos de los casos aislados publicados la reexposición fue positiva<sup>9,14</sup>. La evolución es buena sin recurrencias después de retirar el fármaco<sup>11,12</sup>.

Los casos de escleritis con alendronato suelen ser unilaterales<sup>10,13,15</sup>. Los

síntomas se iniciaron a las 6 semanas de tratamiento en un caso publicado con alendronato<sup>15</sup>. Se puede producir más de un efecto ocular al mismo tiempo (ej epiescleritis y uveítis)<sup>6,7</sup>.

En una revisión de notificaciones espontáneas de uveítis, escleritis y epiescleritis en Australia<sup>16</sup>, 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 pamidronato<sup>9</sup>. 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 horas<sup>17</sup>. También se ha publicado un caso de uveítis con zoledronato que posee un grupo imidazol en lugar del grupo amino<sup>18</sup>.

**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			+	+ <sup>2</sup>	No
Etidronato <sup>1</sup>	1982	Oral	+	+			No
Ibandronato	1997	IV			+	+ <sup>3</sup>	No
Pamidronato	1998	IV		+	+	+ <sup>4</sup>	Sí
Risedronato	2000	Oral	+	+			Sí
Tiludronato	1997	Oral		+			No
Zoledronato	2001	IV			+	+ <sup>2</sup>	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<sub>95%</sub> 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<sub>95%</sub> 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.

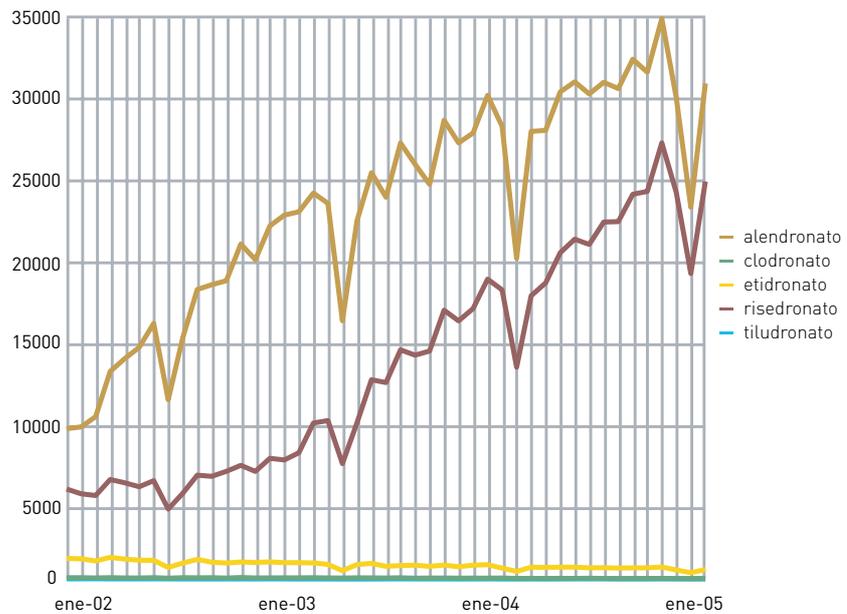
Con pamidronato de las 23 notificaciones recibidas en una notificación se describe visión anormal y catarata, OR 1,29 (IC<sub>95%</sub> 0,17-9,60).

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<sup>6,7,19</sup>:

- 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.