

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Uveitis Information Group. [http://www.uveitis.net/pt%20info%20miscell%20main\\_complications\\_of\\_uveitis.htm](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](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; Manganelli 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](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 similares<sup>1</sup>. El tacrolimus inhibe la activación de los linfocitos T, y aunque su mecanismo de acción exacto es desconocido<sup>2</sup>, 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 seguridad<sup>3</sup>.

La neurotoxicidad por tacrolimus es bien conocida, similar a la descrita con ciclosporina, y más frecuente en los pacientes sometidos a trasplante hepático<sup>4</sup>. 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 pacientes<sup>3</sup>. Entre los cuadros más graves aunque poco frecuentes se citan en algunas fuentes<sup>1,4,5</sup> casos de

mutismo y apraxia del habla, que sin embargo no aparecen reflejados en la Ficha Técnica española ni americana del fármaco<sup>2,3</sup>. 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 realizaron<sup>6</sup>.

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 congreso<sup>7</sup>. 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 congreso<sup>8</sup>. 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<sup>9,10</sup> 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 caso<sup>11</sup> 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 fármaco<sup>12</sup>. 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<sup>7,9,11</sup>.

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