

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.aged.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