

R. A. M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 4 N.º 2

Septiembre 1.996

Indice

- 1.- SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO. REVISIÓN A PARTIR DE LAS NOTIFICACIONES RECOGIDAS EN FEDRA.
- 2.- HEPATITIS FULMINANTE POR FENELZINA. REVISIÓN DE LAS NOTIFICACIONES DE ALTERACIÓN HEPÁTICA POR IMAOs RECOGIDAS EN FEDRA.
- 3.- ALTERACIÓN DE LA PIGMENTACIÓN DE LOS DIENTES ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON AMOXICILINA Y AMOXICILINA-CLAVULÁNICO. REVISIÓN DE LAS NOTIFICACIONES DE FEDRA.
- 4.- NOTAS DE LA COMISIÓN NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA.

1.- SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO. REVISIÓN A PARTIR DE LAS NOTIFICACIONES RECOGIDAS EN FEDRA.

Al igual que en otras revisiones realizadas en el Boletín de Reacciones Adversas a Medicamentos (R.A.M), el síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una reacción adversa a fármacos grave aunque poco frecuente. La frecuencia estimada varía entre el 0,02% al 2,4% de los pacientes tratados con fármacos antipsicóticos (Keck 1989, Addonizio 1987) y la mortalidad hasta un 76%, según estudios, aunque las estimaciones más recientes detectan una tasa de mortalidad menor, un 11,6% (Shalev 1989).

A diferencia de otras reacciones adversas, en este cuadro el problema consiste no en plantearse los fármacos como agentes etiológicos cuando se realiza el diagnóstico, sino en que éste está basado únicamente en criterios clínicos. Clásicamente el cuadro clínico se define ante la presencia de al menos cuatro de los llamados criterios mayores, rigidez muscular, hiperpirexia, inestabilidad autonómica y alteración del nivel de conciencia, junto a alteraciones de laboratorio del tipo de incremento de la CPK y leucocitosis

Dirigir la correspondencia a:
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.
Fax: 397-53-53
Tfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria 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.

(Wells, 1988). Se suele desarrollar de forma aguda entre el primer y tercer día (Malhotra, 1993) y típicamente persiste entre 5 y 10 días (Guze, 1985). La mayoría de los casos de SNM ocurren dentro de los 10 primeros días de tratamiento, pero puede aparecer en cualquier momento (Shalev, 1986). Las complicaciones descritas son neumonía por aspiración, insuficiencia renal, parada cardíaca, convulsiones, sepsis, distress respiratorio, embolismo pulmonar, coagulación intravascular diseminada y enterocolitis necrotizante.

El diagnóstico diferencial se plantea con la hipertermia maligna, la catatonía letal, el golpe de calor, la toxicidad anticolinérgica central, infecciones del SNC, reacciones distónicas severas, reacciones de hipersensibilidad, alteraciones electrolíticas, tirotoxicosis, intoxicación por estricnina, rabdomiolisis, síndrome serotoninérgico e incluso en ocasiones con infarto agudo de miocardio o sepsis.

En este artículo se analizan todas las notificaciones recogidas en la base nacional de reacciones adversas a fármacos (FEDRA) con el diagnóstico de SNM o con al menos dos de los llamados criterios mayores.

En FEDRA se han introducido 61 notificaciones en las que consta el diagnóstico de SNM, en 35 de ellas (48%) es el único diagnóstico. Existen otras 14 notificaciones con dos o más criterios de SNM, aunque éste no se notificó como tal.

Vamos pues a proceder a la descripción de estas 75 notificaciones registradas en FEDRA, de origen muy diverso, ya que tan solo 29 (39%) de éstas fueron recogidas mediante notificación espontánea (tarjeta amarilla), el resto proviene mayoritariamente de revisión de la literatura o de estudios específicos de farmacovigilancia (Tabla 1). Esta no es la

Tabla 1.- Características de las 75 notificaciones analizadas.

	n	(%)
TIPO		
Tarjeta Amarilla	29	(39)
Publicación	29	(39)
Estudios	16	(21)
Industria	1	(1)
ORIGEN		
Extrahospitalario	65	(87)
Intrahospitalario	10	(13)
EDAD (años)		
Mediana	49	
Rango	14-99	
SEXO		
Varones	40	(53)
Mujeres	35	(47)
DURACION (días) *		
Mediana	8	
Rango	0-36	

* n = 59. En 16 notificaciones no se pudo calcular la duración.

Tabla 2.- Características clínicas de las notificaciones de FEDRA analizadas. Notificaciones con otros signos/síntomas además de SNM (n = 26). Notificaciones sin el diagnóstico de SNM (n = 14).

SINTOMAS	TOTAL n = 75	26 n (%)	14 n (%)
Fiebre o Hiperpirexia	22	10 (38,5)	12 (88)
Hipertonía *	18	8 (31)	10 (71)
Dism. Nivel consciencia			
Confusión	7	5 (19)	2 (14)
Coma	6	1 (4)	5 (36)
Estupor	4	1 (4)	3 (21)
Pensamiento anormal	1	0	1 (7)
Aum. CPK	14	5 (19)	9 (64)
Alt. Sistema Nervioso Autónomo			
Hiperhidrosis	5	3 (12)	2 (14)
Hipotensión	4	1 (4)	3 (21)
Retención Urinaria	1	1 (4)	0
Otros signos de Sd. Extrapiramidal			
Extrapiramidal inespecífico	3	0	3 (21)
Temblor	3	1 (4)	2 (14)
Parkinson, empeoramiento	2	1 (4)	1 (7)
Disquinesia tardía	1	1 (4)	0
Otras Alteraciones			
Convulsiones	2	0	2 (14)
Opistótonos	1	1 (4)	0
Leucocitosis	2	1 (4)	1 (7)
Alt. Marcha	2	0	2 (14)
Acidosis	1	0	1 (7)
Insuf. Respiratoria	1	0	1 (7)
Alt. Habla	1	1 (4)	0
Hipocinesia	1	1 (4)	0
Hipotermia	1	1 (4)	0
Aum GOT, GPT	1	1 (4)	0

* En el Who Adverse Reaction Dictionary la hipertonía es un término que incluye a la rigidez muscular.

Existen 34 signos o síntomas diferentes de SNM en las notificaciones. Otros signos o síntomas aparecidos en una ocasión: ansiedad, cefalea, deshidratación, escalofríos, hipotermia, leucopenia y malestar general.

distribución habitual en FEDRA, base en la que el 90% de las notificaciones corresponde a sospechas de reacciones adversas notificadas directamente por los profesionales sanitarios. En las notificaciones que consta el diagnóstico de SNM, el porcentaje de notificación espontánea es similar al de las 14 notificaciones que no consta; no obstante, en estas últimas sólo el 7% proviene de revisión de la literatura, frente al 21% de las notificaciones con diagnóstico de SNM.

El SNM, por su alta morbi-mortalidad es habitualmente atendido en servicios de medicina interna o de cuidados intensivos, aunque el diagnóstico de sospecha lo realizan a menudo psiquiatras y médicos de atención primaria. Esta situación explica que el 87% se notifique desde el medio hospitalario.

Tal y como está descrito en la literatura (Addonizio 1987), la edad media recogida en las notificaciones no es alta, 51

años, el 50% de los pacientes tiene menos de 49 años y un 25% de ellos no pasa de 33; la edad oscila entre 14 y 99 años. Predominan las notificaciones de SNM en varones 40 (53%), frente a mujeres 35 (47%) dato que coincide con otras series publicadas y que no es habitual en notificación espontánea, donde predominan las reacciones adversas notificadas en mujeres. La edad media de los varones es algo inferior que la de las mujeres, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).

La duración media del cuadro es de 11 días; en el 50% de los casos la duración es de 8 días, oscilando entre menos de 24 horas y 36 días (Tabla 1). En 42 (56%) notificaciones consta la recuperación sin secuelas de la reacción adversa, en 10 (13%) se produjo fallecimiento atribuido a la reacción adversa y en otras 9 (12%) se consideró que podría haber estado relacionado, en 5 (7%) no se había producido la recuperación cuando se notificó, en 3 (4%) la recuperación se produjo con secuelas y en 6 (8%) notificaciones no consta el desenlace.

En la Tabla 2 aparecen los síntomas y signos descritos en

las 26 notificaciones en las que además constaba el diagnóstico de SNM. No podemos conocer los signos o síntomas en los que se basa el diagnóstico de las 35 notificaciones en las que sólo se incluyó el SNM, pero en las 26 restantes llama la atención el bajo porcentaje de los criterios mayores tales como fiebre, hipertonia, incremento de CPK y alteraciones del nivel de conciencia, esto podría deberse a que están incluidos en el diagnóstico de SNM y que se añaden los signos o síntomas de los denominados menores o bien aquellas alteraciones que no se consideran incluidas habitualmente en el epígrafe de SNM. Sin embargo, los signos y síntomas notificados son los habitualmente recogidos en las series de SNM (Kurlan 1984).

En las 14 notificaciones en las que no consta el SNM el porcentaje de signos y síntomas incluidos en los criterios clásicos de diagnóstico es alto en 12 (88%) había fiebre, en 10 (71,4%) hipertonia, en 10 (71,4%) alteración del nivel de conciencia tipo estupor o coma y en una más, pensamiento anormal, en 9 (64%) estaba aumentada la CPK, en 5 (36%) había trastornos autonómicos (hipotensión e hiperhidrosis), en 6 (43%) había trastornos extrapiramidales inespecíficos,

Tabla 3.- Fármacos implicados en la sospecha de reacción adversa.

FARMACOS IMPLICADOS	n	(≈)	FARMACOS IMPLICADOS	n	(≈)
NEUROLEPTICOS			ANTICOLINERGICOS		
Butirofenonas:			- Biperideno	2	(1)
- Haloperidol	47	(7)			
Fenotiazinas:			IMAOs		
- Tioridazina	16	(4)	- Fenelzina * ¥	1	(1)
- Clorpromazina	11	(2)	- Iproniazida * ¥	1	(1)
- Levomepromazina	9	(1)			
- Perfenazina	3	(1)	ANTAGONISTAS DEL CALCIO		
- Flufenazina	3	(0)	- Cinarizina ¥	1	(0)
- Trifluoperazina	3	(0)	- Verapamilo * ¥	1	(0)
- Periciazina	1	(0)			
Análogos de Fenotiazinas:			ORTOPAMIDAS		
- Clotiapina	8	(2)	- Cisaprida ¥	1	(0)
- Clozapina	3	(0)	- Metoclopramida	1	(0)
- Loxapina	1	(0)			
Benzamidas:			BENZODIAZEPINAS		
- Tiaprida	2	(1)	- Flunitrazepam *	1	(0)
- Sulpirida	1	(0)	- Lorazepam ¥	2	(0)
Tioxantenos:					
- Zuclopentixol *	2	(0)	OTROS		
			- Levonorgestrel	1	(1)
ANTIDEPRESIVOS			- Valpromida	1	(0)
- Nortriptilina * ¥	1	(0)	- Furosemida * ¥	1	(0)
- Amitriptilina	2	(2)	- Heptaminol ¥	1	(0)
- Imipramina	1	(1)	- Ceftriaxona	1	(0)
- Clomipramina ¥	3	(2)	- Diclofenaco	1	(0)
- Mianserina ¥	1	(0)	- Glibenclamida	1	(0)
- Maprotilina ¥	2	(0)	- Petidina	1	(0)

* Fármacos que sólo han aparecido en las 14 notificaciones donde no constaba el diagnóstico de SNM.

(≈) Cuando se sospecha que la reacción adversa se ha producido por la interacción de dos o más fármacos.

¥ Sin neuroléptico.

- Maprotilina + Clomipramina + Lorazepam.

- Nortriptilina + Lorazepam + Furosemida + Verapamilo.

- Fenelzina + Clomipramina.

- Heptaminol añadido a un tratamiento antiparkinsoniano.

- Clomipramina + Iproniazida.

temblor o empeoramiento del Parkinson. En dos notificaciones constaban convulsiones y también en dos, acidosis (Tabla 2), aún así, existen 10 notificaciones en las que no se cumplen todos los criterios. De las 10 notificaciones con menos de cuatro criterios diagnósticos, en 9 consta al menos un neuroléptico entre los fármacos sospechosos.

La notificación en la que no consta ni el diagnóstico de SNM ni un neuroléptico como fármaco sospechoso corresponde a un paciente con un cuadro de fiebre, hipertonía, pensamiento anormal, alteración de la marcha, midriasis y cefalea que estaba en tratamiento con iproniazida, un IMAO irreversible no selectivo actualmente retirado, y clomipramina; el cuadro se consideró asociado a la interacción de un IMAO y un antidepresivo. Es probable que, al igual que en otras ocasiones, este paciente plantee un diagnóstico diferencial difícil de resolver entre SNM y un síndrome serotoninérgico (Kline 1989). Sólo en una de las notificaciones con al menos cuatro criterios diagnósticos no había antecedentes de tratamiento con un neuroléptico, corresponde a un cuadro de fiebre, hipertonía, coma, aumento de CPK e insuficiencia respiratoria en un paciente que tomaba, con similares fechas de inicio de tratamiento, nortriptilina, lorazepam, verapamilo y furosemida.

En la Tabla 3 aparecen los fármacos más frecuentemente implicados en las notificaciones, directamente, o cuando se sospecha que se ha producido una interacción. Existen 139 asociaciones fármaco-reacción adversa en las 75 notificaciones. De las 80 asociaciones en las que constaban las fechas, el tiempo medio transcurrido entre el inicio del tratamiento con los distintos fármacos sospechosos y el inicio del SNM es de 35 días, el 50% de los casos presenta un tiempo de latencia de seis días y el 75% de 11 días; siendo el rango de menos de 24 horas a tres años. Los fármacos más frecuentemente implicados son los neurolépticos, y de ellos el haloperidol, seguido de tioridazina y clorpromazina. En la mayoría de las notificaciones donde aparece implicado un fármaco no neuroléptico suele constar también, previamente o con las mismas fechas un fármaco neuroléptico. En la Tabla 3 se refleja aquellas combinaciones de tratamiento

sin neurolépticos asociadas a SNM o a signos/síntomas de SNM.

El centro de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid ha recibido dos tarjetas amarillas con el diagnóstico de SNM y otra con criterios clínicos incompletos y tratamiento con neurolépticos, lo que significa cerca de 1 caso al año y por lo tanto una tasa de notificación cercana al 0,02 por 100.000 habitantes y año.

El SNM es pues una reacción adversa grave, no predecible que se asocia al tratamiento con neurolépticos, pero también con otros fármacos que probablemente actúan disminuyendo los niveles de dopamina.

BIBLIOGRAFIA

- Addonizio G, Susman VL and Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: Review and analysis of 115 cases in 82 consecutive inpatients. *Biol Psychiatry* 1987;22:1004-1020.
- Guze BH, Baxter LR. Current concepts: neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985;313:163-166.
- Keck PE, Pope HG, Cohen BM et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatr* 1989;46:914-918.
- Kline SS, Mauro LS, Scala-Barnett DM et al. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. *Clin Pharmacy* 1989;8:510-514.
- Kurlan R, Hamill R and Shoulson I. Neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1984;7:109-120.
- Malhotra-AK; Litman-RE; Pickar-D.- Adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 1993;9(6):429-436.
- Shalev A & Munitz H: The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:337-347.
- Shalev A, Hermesh H, Minitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989;50:18-25.
- Wells AJ, Sommi RW & Crismon ML: Neuroleptic rechallenge after neuroleptic malignant syndrome: case report and literature review. *DICP* 1988;22:475-480.

2.- HEPATITIS FULMINANTE POR FENELZINA. REVISIÓN DE LAS NOTIFICACIONES DE ALTERACIÓN HEPÁTICA POR IMAOs RECOGIDAS EN FEDRA.

La reciente notificación de una hepatitis tóxica por Fenelzina al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma de Madrid ha sido motivo de una revisión de la literatura y de las notificaciones realizadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de la hepatotoxicidad mediada por inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs).

Los IMAOs aparecieron en la práctica clínica a finales de los años cincuenta. La primera pista sobre la utilidad que pudieran tener estos compuestos en el tratamiento de la depresión la ofreció una curiosa observación clínica. En

aquellos años se iniciaba la moderna quimioterapia de la tuberculosis, pronto llamó la atención que los pacientes tuberculosos tratados con Isoniazida mejoraban sorprendentemente en su estado de ánimo. Investigando la estructura química y el mecanismo de acción de la Isoniazida surgió este grupo farmacológico cuyos miembros originales fueron, como la Isoniazida, derivados de la Hidrazina y compartían la capacidad de inhibir la monoaminoxidasa tanto en el sistema nervioso central como en hígado e intestino. Muy pronto se advirtió que también compartían los efectos adversos de la hidrazina y muchos de los prime-