

# 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	(%)
<b>TIPO</b>		
Tarjeta Amarilla	29	(39)
Publicación	29	(39)
Estudios	16	(21)
Industria	1	(1)
<b>ORIGEN</b>		
Extrahospitalario	65	(87)
Intrahospitalario	10	(13)
<b>EDAD (años)</b>		
Mediana	49	
Rango	14-99	
<b>SEXO</b>		
Varones	40	(53)
Mujeres	35	(47)
<b>DURACION (días) *</b>		
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 (%)
<b>Fiebre o Hiperpirexia</b>	22	10 (38,5)	12 (88)
<b>Hipertonía *</b>	18	8 (31)	10 (71)
<b>Dism. Nivel consciencia</b>			
Confusión	7	5 (19)	2 (14)
Coma	6	1 (4)	5 (36)
Estupor	4	1 (4)	3 (21)
Pensamiento anormal	1	0	1 (7)
<b>Aum. CPK</b>	14	5 (19)	9 (64)
<b>Alt. Sistema Nervioso Autónomo</b>			
Hiperhidrosis	5	3 (12)	2 (14)
Hipotensión	4	1 (4)	3 (21)
Retención Urinaria	1	1 (4)	0
<b>Otros signos de Sd. Extrapiramidal</b>			
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
<b>Otras Alteraciones</b>			
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	(≈)
<b>NEUROLEPTICOS</b>			<b>ANTICOLINERGICOS</b>		
<b>Butirofenonas:</b>			- Biperideno	2	(1)
- Haloperidol	47	(7)			
<b>Fenotiazinas:</b>			<b>IMAOs</b>		
- Tioridazina	16	(4)	- Fenelzina * ¥	1	(1)
- Clorpromazina	11	(2)	- Iproniazida * ¥	1	(1)
- Levomepromazina	9	(1)			
- Perfenazina	3	(1)	<b>ANTAGONISTAS DEL CALCIO</b>		
- Flufenazina	3	(0)	- Cinarizina ¥	1	(0)
- Trifluoperazina	3	(0)	- Verapamilo * ¥	1	(0)
- Periciazina	1	(0)			
<b>Análogos de Fenotiazinas:</b>			<b>ORTOPAMIDAS</b>		
- Clotiapina	8	(2)	- Cisaprida ¥	1	(0)
- Clozapina	3	(0)	- Metoclopramida	1	(0)
- Loxapina	1	(0)			
<b>Benzamidas:</b>			<b>BENZODIAZEPINAS</b>		
- Tiaprida	2	(1)	- Flunitrazepam *	1	(0)
- Sulpirida	1	(0)	- Lorazepam ¥	2	(0)
<b>Tioxantenos:</b>					
- Zuclopentixol *	2	(0)	<b>OTROS</b>		
			- Levonorgestrel	1	(1)
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>			- 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 en 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-

ros IMAOs fueron retirados del mercado por el alto riesgo de hepatotoxicidad que conllevaban. La frecuente aparición de crisis hipertensivas desencadenó la búsqueda de inhibidores selectivos que careciesen de este efecto. Así nacieron los IMAO-A e IMAO-B, con un perfil de reacciones adversas más favorable, aunque los IMAO-B tienen una actividad antidepressiva limitada. El advenimiento de los compuestos tricíclicos relegó a los IMAOs a un segundo plano, aunque todavía se siguen empleando en el tratamiento de varios desórdenes psiquiátricos como fármacos de primera elección en determinado grupo de pacientes.

Actualmente en España sólo se comercializan tres inhibidores de la monoaminoxidasa para el tratamiento de la depresión: Fenelzina (Nardelzine®, grags. 15 mg), derivado de Hidrazina; Moclobemida (Manerix®, comprs. 150 mg), un compuesto benzamídico inhibidor selectivo reversible A; y Tranilcipromina (Parnate®, grags. 10 mg), un derivado de anfetamina. La prescripción está prácticamente limitada al campo de la psiquiatría, siendo mínimo el número de otros especialistas que los recetan. A partir de la base de consumo de medicamentos del Ministerio de Sanidad, podemos estimar que el número de personas-año tratadas en 1995 en España fue de unas 1.000 con Fenelzina (considerando una dosis diaria de 60 mg), 9.000 con Moclobemida (dosis diaria de 300 mg) y 160 con Tranilcipromina (dosis diaria de 30 mg), probablemente infraestimada dadas las características de la atención psiquiátrica.

Recientemente se nos ha notificado la aparición de una

reacción adversa grave en una mujer de 33 años de edad que, tras haber estado en tratamiento con Fenelzina (45 mg/día) durante más de cuatro meses por depresión, desarrolló una hepatitis fulminante que obligó a realizar un trasplante hepático de urgencia. Nuestro centro sólo había tenido, hasta ese momento, conocimiento de otra reacción adversa por IMAOs; en concreto una hepatitis colestática en una mujer de 33 años, que había estado en tratamiento con Moclobemida (300 mg/día) durante veinte días por un síndrome ansioso-depresivo.

En la base de datos nacional de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) existen otras cuatro reacciones adversas hepáticas por IMAOs. Dos de ellas (casos 3 y 4), obtenidas a partir de la publicación de una carta (Gómez Gil, 1996). En FEDRA no existe ninguna notificación de alteración hepática asociada a Tranilcipromina ni a Selegilina.

Cuatro de las notificaciones de FEDRA están asociadas al tratamiento con Fenelzina y las otras dos con Moclobemida. Las cuatro tarjetas amarillas en las que consta el sexo y la edad de los pacientes, corresponden a mujeres con edades comprendidas entre los 33 y 43 años. Todas las reacciones adversas comenzaron antes del sexto mes de tratamiento y en tres pacientes, todas en tratamiento con Fenelzina, la reacción adversa fue un fallo hepático fulminante que requirió trasplante hepático (Tabla 1).

En la revisión de los casos asociados a IMAOs aparecidos en la literatura hemos encontrado una hepatitis aguda en un varón de 59 años tratado con Fenelzina 45 mg/día que, a los

**Tabla 1.- Notificaciones de alteraciones hepáticas por IMAOs recogidas en FEDRA hasta Julio de 1996.**

CASO	ORIGEN	PRINCIPIOS ACTIVOS	INICIO RA	DURACION	EDAD	SEXO	DESCRIPCION RA	DESENLACE
1	TA - E	- Moclobemida + Medazepam	2 meses	1 año	39	F	GOT Aum. GPT Aum.	Recuperado sin secuelas
2	TA - H	- Fenelzina (Sulfato de)	2 meses	5 semanas	43	F	Hepatitis Colostática	Recuperado sin secuelas
3	P - H	- Fenelzina	4 meses	-----	D	D	Hepatitis	Recuperado con secuelas *
4	P - H	- Fenelzina	4 meses	-----	D	D	Hepatitis	Recuperado con secuelas *
5	TA - H	- Moclobemida + Bentazepam	19 días	2 meses **	33	F	Hepatitis Colostática	No Recuperado cuando se notificó **
6	TA - E	- Fenelzina (Sulfato de)	1 mes	-----	33	F	Hepatitis	Recuperado con secuelas *

TA: Tarjeta Amarilla.

RA: Reacción Adversa.

\* Trasplante hepático.

\*\* En el momento de la notificación no estaba recuperada habiendo transcurrido dos meses desde el inicio de la Reacción Adversa.

H: Notificación Intrahospitalaria

E: Notificación Extrahospitalaria.

P: Notificación procedente de revisión de la literatura.

D: Desconocido.

Inicio RA: Tiempo transcurrido desde la instauración del fármaco sospechoso hasta el inicio de la Reacción Adversa.

pocos días de incrementarse la dosis a 60 mg/día, presentó una hepatitis aguda que finalmente evolucionó a cirrosis (Bonkovsky, 1986). Existe publicado otro caso de lesión hepática asociado a Tranilcipromina (Zimmermann, 1987). En un ensayo clínico de tolerancia con Moclobemida frente a otros antidepressivos y placebo no se encontró ninguna anormalidad en las pruebas de función hepática en el grupo tratado con Moclobemida (Versiani, 1990).

En resumen, la hepatotoxicidad por IMAOs es una reacción adversa bien conocida, similar a la producida por Isoniazida. El mecanismo molecular implicado no es bien conocido; se presupone una reacción idiosincrásica, aunque no mediada inmunológicamente sino metabólicamente. Se ha señalado que puede tener relación con el perfil acetilador del individuo (Bonkovsky, 1986). El patrón histológico más frecuente es el de citolisis. Este efecto adverso no contraindica el empleo de este grupo farmacológico cuando clínicamente

está indicado, pero sí probablemente obligue a monitorizar la función hepática durante al menos los seis primeros meses de tratamiento.

### BIBLIOGRAFIA

- Bonkovsky HL, Blanchette PL. Severe liver injury due to Phenelzine with unique hepatic deposition of extracellular material. *Am J Med* 1986;80:689-692.
- Gómez Gil E, Salmerón JM. Phenelzine induced fulminant hepatic failure. *Ann Intern Med* 1996;7:692-693.
- Versiani M, Nardi AE, Figueira ILV et al. Tolerability of moclobemide, a new reversible inhibitor of monoamineoxidase-A, compared with other antidepressants and placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1990;360(Suppl):24-28.
- Zimmermann HJ, Ishak KG. The hepatic injury of monoamineoxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1987;4:211-21.

### 3.- ALTERACIÓN DE LA PIGMENTACIÓN DE LOS DIENTES ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON AMOXICILINA Y AMOXICILINA-CLAVULÁNICO. REVISIÓN DE LAS NOTIFICACIONES DE FEDRA.

El Centro Regional de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid ha recibido la notificación de aparición de tinción negra de los dientes en una paciente tratada con amoxicilina-ácido clavulánico.

Aunque se trata de una reacción muy poco frecuente y poco conocida, en la literatura se hace referencia a la posible aparición, en niños tratados con preparaciones líquidas orales de amoxicilina, de pigmentación oscura superficial en los dientes que puede permanecer durante semanas o meses (Clark, 1995).

Se ha publicado una revisión de los casos comunicados a la Fundación LAREB de farmacovigilancia de Holanda, entre enero de 1991 y junio de 1995; hay 25 casos de pigmentación dental, desde amarilla a marrón, tras el uso de medicamentos orales, en 21 casos (84%) está implicado un antibiótico que en 14 ocasiones ha sido amoxicilina. De los 21 pacientes, 17 son niños que habían tomado formulaciones líquidas orales (Meyboom, 1996).

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay 12 comunicaciones de alteración en la coloración de los dientes en pacientes que estaban tomando amoxicilina o amoxicilina-clavulánico. Cinco son casos en los que se utilizó una preparación líquida oral, en un caso se utilizaban comprimidos. Hay 6 casos en que el notificador no especificó el tipo de presentación que se había usado; en dos de ellos, se ha supuesto que el tratamiento fue con sobres pues la dosis era de 250 mg en cada toma, en los otros 4 casos la dosis fue de 500 mg por toma, lo que hace poco probable que la especialidad se

administrara en sobres (Tabla 1).

De doce pacientes, cuatro son adultos, proporción mayor que la reflejada en la literatura; la proporción de sexos es similar.

**Tabla 1.- Características de las notificaciones de sospechas de discoloración dental asociadas a Amoxicilina y Amoxicilina-Clavulánico.**

<b>Edad</b>	
≤ 14 años / > 14 años	8 / 4
<b>Sexo</b>	
Femenino / Masculino	5 / 7
<b>Preparación</b>	
Suspensión	1
Sobres	4
Comprimidos	1
No determinado	6
<b>Tiempo Latencia</b>	
Mediana	6 días
(Rango)	(1 día-4 meses)
<b>Tiempo Recuperación</b>	
Continúan n	8
Recuperados n (Rango de t°)	3 (5 días-6 meses)
Amoxicilina	3
Amoxicilina-Clavulánico	9

En la mayoría de los pacientes el tiempo de latencia fue de menos de 15 días (con una mediana de 6 días), excepto en un paciente tratado por enfermedad de Crohn en que la reacción apareció tras cuatro meses de tratamiento.

En tres casos se ha producido la recuperación al suspender el tratamiento, a los cinco días, al mes y a los seis meses respectivamente. El resto de los pacientes continuaba con alteraciones cuando se efectuó la comunicación y se desconoce el desenlace de la reacción; un paciente no se había recuperado después de tres meses, otro después de diez días

y el paciente con enfermedad de Crohn no se había recuperado después de un año.

#### BIBLIOGRAFIA

- Clark MM, Album MM & Lloyd RW. Medical care of dental patient. *Am Fam Physician* 1995;52(4):1126-1132.

- Meyboom RHB, Verduijn MM et al. Reversible tooth discoloration during oral use of antibiotics. *Med Tijdschr Geneeskd* 1996;140(4):207-209.

### 4.- NOTAS DE LA COMISIÓN NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA.

#### SESIÓN XXV: (14 de Julio de 1995)

##### ORGOTEINA:

Metaloproteína hidrosoluble con actividad enzimática de superóxido dismutasa que se obtiene de hígado bovino. En España existían dos especialidades farmacéuticas autorizadas con orgoteína: Peroxinorm® y Ontosein®.

En 1.944 las Autoridades Sanitarias alemanas comunicaron la existencia de 127 reacciones adversas de hipersensibilidad graves (shock anafiláctico o colapso) asociadas a orgoteína (Peroxinorm®). En abril de ese mismo año Alemania suspende la autorización de esta especialidad y posteriormente Portugal, Italia y Austria adoptan la misma medida. En el resto de los países de la Unión Europea no hay autorizada ninguna especialidad con orgoteína.

En Mayo de 1.995, el laboratorio Andrómaco solicitó voluntariamente la suspensión de la especialidad Peroxinorm® por un período de dos años a la vista de la retirada del producto en el resto de los países de la Unión Europea.

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia, tras evaluar los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de Ontosein® y dado que se trata de una molécula que por su origen es capaz de producir reacciones alérgicas graves, recomendó la suspensión de la especialidad Ontosein®.

La Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos ha ratificado este dictamen y la Dirección General de Farmacia ha iniciado el procedimiento de suspensión de la especialidad Ontosein®.

##### AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO:

Antibiótico β-lactámico perteneciente al grupo de las aminopenicilinas para el tratamiento de procesos infecciosos producidos por microorganismos productores de β-lactamasas y de los procesos infecciosos mixtos, producidos

por fenómenos sensibles a la amoxicilina-ácido clavulánico (amigdalitis, otitis media, sinusitis, cistitis, uretritis etc.).

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia trató este asunto a raíz de un estudio, por entonces no publicado, realizado por el Dr. L.A. García Rodríguez con el objetivo de estimar el riesgo de hepatitis e ictericia asociada a la administración de amoxicilina-clavulánico.

En este estudio se observa un posible mayor riesgo de daño hepático asociado al uso de la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico, frente al uso de amoxicilina sola.

Las reacciones hepáticas (en particular los casos de hepatitis e ictericia) asociadas a la utilización de amoxicilina-clavulánico se conocen desde hace tiempo, si bien este estudio proporciona una estimación del riesgo absoluto y sugiere que estas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en el anciano y en los pacientes que reciben tratamientos prolongados.

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia, una vez analizado el estudio, recomendó la adecuación de la ficha técnica del producto en relación a los posibles efectos adversos hepáticos tras el tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico y la revisión de las indicaciones autorizadas precisando en qué casos la asociación es de primera o segunda elección.

#### SESIÓN: (12 de Marzo de 1996).

##### ANTAGONISTAS DEL CALCIO:

La seguridad de los bloqueadores de los canales del calcio en el tratamiento de la hipertensión arterial está siendo actualmente cuestionada, a raíz de los resultados de diversos estudios que sugieren que algunos de estos fármacos se

asocian con un riesgo especialmente elevado de infarto de miocardio, en comparación con otros antihipertensivos. Básicamente son cuatro los estudios que apuntan en la misma dirección: Dos metaanálisis (Furberg et al y Chalmers et al) y dos estudios observacionales, uno de casos y controles (Psaty et al) y uno de cohortes (Pahor et al). El riesgo de infarto de miocardio en pacientes hipertensos o con cardiopatía isquémica parece superior para las dihidropiridinas (como nifedipino) y aumenta entre los enfermos que reciben dosis más elevadas de nifedipino de acción corta.

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia debatió el asunto analizando los estudios disponibles hasta la fecha y recomendó adaptar la ficha técnica de nifedipino en su forma de liberación rápida al objeto de que no se utilice en las siguientes indicaciones:

- Hipertensión arterial esencial o secundaria.
- Angina inestable (angina creciente, angina preinfarto y angina de reposo).

- Angina de pecho post-infarto de miocardio.
- Angina de pecho estable o angina de esfuerzo en noterapia.

Asimismo, recomendó que la dosis máxima utilizada en las indicaciones de uso autorizadas, no exceda los 60 mg al día.

#### RETIRADA DE VACUNAS ANTICATARRALES:

El Centro Nacional de Farmacobiología evaluó ocho vacunas anticatarrales existentes en el mercado y, a la vista de su falta de eficacia, la Dirección General de Farmacia decidió proceder a su retirada, para lo cual es preceptivo el dictamen previo de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia (Art. 27 Ley del Medicamento).

La Comisión informó con carácter favorable la retirada del mercado de las vacunas anticatarrales.

#### Comité Editorial:

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dr. Jesús Frías Iniesta, Dr. Ignacio Galicia de Pedro, Dr. Antonio García García, Dr. Pedro Guerra López, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. María Mendoza Rivera, Dr. Jesús de Rosendo González, Dr. Pedro Sánchez García, Dr. Arturo Soto Matos-Pita, Dr. Pedro Zapater Hernández. Secretaria de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

#### Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:

- |   |   |
|---|---|
| A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz).  | C. Martínez Garrido (Jefa de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal).  |
| E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área. Comunidad de Madrid).   | A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz).       |
| C. Esteban Calvo (Farmacóloga Clínica. Centro de Farmacovigilancia).                                  | I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid). |
| J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).  | E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos).              |
| I. Galende Domínguez (Farmacóloga Clínica. Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid). |   |



Dirección General de Farmacia  
y Productos Sanitarios  
**MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO**

**SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**  
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos