Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 7, n.º 1 • gener - febrer 2009

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Trastorns dentals induïts per fàrmacs
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Trastorns dentals induïts per fàrmacs

Nombrosos fàrmacs poden causar trastorns dentals. Alguns taquen les dents, i d'altres en poden lesionar l'estructura (l'esmalt, la dentina o el ciment) (vegeu la taula 1). Malgrat això, els trastorns dentals són un efecte advers rarament notificat en farmacovigilància.

Coloracions dentals d'origen farmacològic

Les coloracions anormals de les dents (o discromies) poden ser intrínseques o extrínseques i tenir causes diverses, com traumàtiques, metabòliques (hiperbilirubinèmia neonatal intensa, porfíria eritropoètica congènita) o alimentàries (fluorosi per un alt contingut en fluor a l'aigua o a la sal), i de vegades farmacològiques. Per esbrinar-ne la causa poden ser útils alguns elements, com les circumstàncies i l'edat d'aparició, el color, la localització, l'aspecte de les coloracions, l'associació amb altres anomalies dentals, o l'existència de signes clínics o biològics associats.[1]

S'anomena coloració **intrínseca** quan l'exposició a un fàrmac es produeix durant el període d'odontogènesi. La coloració es produeix a l'interior de la dent i és irreversible.[2] El fluor i les tetraciclines durant la infància en són exemples (vegeu la taula 1).

El **fluor** té efectes beneficiosos en la prevenció de la càries dental, però en excés pot produir coloracions anòmales de les dents per alteració de l'esmalt. En les formes moderades, es manifesten en forma de línies fines blanques, i en les formes més avançades, s'observen taques opaques blanquinoses. En els casos de fluorosi més greu, apareixen taques groguenques o marronoses, i zones d'erosió i de pèrdua de substància. Per tant, abans de donar suplements, **cal una avaluació acurada de la ingesta diària de fluor**.

Els antibiòtics del grup de les **tetraciclines** acoloreixen les dents en groc o marró gris, en unir-se de manera irreversible a les estructures calcificades i a les dents, quan s'administren durant l'odontogènesi. La coloració s'associa a una hipoplàsia de l'esmalt. Atès que la mineralització de la dentició permanent no és completa fins als 8 anys, **les tetraciclines no s'han d'utilitzar en els nens de menys de 8 anys**, i la majoria d'autoritats sanitàries **no les recomanen fins als 12 anys**. Tampoc no es recomanen **durant la gestació ni la lactància**. Cal triar un antibiòtic alternatiu adequat en cada cas.

A més de la coloració intrínseca de les dents en els nens tractats amb una tetraciclina, s'ha descrit una coloració dental gris blavosa i una pigmentació del mateix color de la pell i de les mucoses associat a un tractament prolongat amb **minociclina** en adults.[3]

Taula 1. Fàrmacs implicats en diversos trastorns dentals.

Causants de coloracions
Intrínseca
Fluor (blanc o marró)
Tetraciclines (groc o marró gris amb l'exposició a la llum)
Minociclina (gris blavosa)
Ciprofloxacina (verdós)
Extrínseca
Clorhexidina (groc o marró)
Sals de ferro oral (negre)
Amoxicil·lina més àcid clavulànic (groc o gris marró)
Olis essencials (groc o marró)
Causants de lesió dental
Càries
Fàrmacs en formulacions líquides orals que continguessin sucre
Fàrmacs causants de xerostomia (antidepressius tricíclics, bloquejadors alfa-adrenèrgics, antihistamínics)
Erosió
Fàrmacs amb un pH baix (AAS, antiasmàtics)
Fàrmacs que causen reflux gastroesofàgic (teofil·lina, anticolinèrgics, progesterona, bloquejadors dels canals de calci, antiasmàtics inhalats)
Desgast
Fàrmacs que causen bruxisme (agonistes i antagonistes dopaminèrgics, antidepressius tricíclics i ISRS, amfetamínics)
Desenvolupament anòmal de la dent
Quimioteràpics per a la leucèmia i càncer pediàtric (citotòxics)
Antiepilèptics (fenitoïna)
Fluorosi dental
Fluorurs sistèmics a dosis altes

S'ha atribuït a un metabòlit de la minociclina. La coloració dental és sovint irreversible, mentre que la pigmentació de pell i mucoses s'atenua lentament amb l'aturada del tractament.

S'han descrit alguns casos de coloració verdosa de les dents en el moment de la seva erupció en lactants tractats amb **ciprofloxacina**, que no va ser eliminada amb el raspallat. En general, excepte en casos concrets, cal evitar les fluoroquinolones en nens, atès també el risc d'afectació articular.

Les coloracions **extrínseques** apareixen quan les dents són visibles a la boca. Són superficials i generalment s'eliminen amb un raspallat. Els glopeigs amb **clorhexidina** poden acolorir les dents, les pròtesis dentals i la llengua amb una coloració marronosa. Les formes orals líquides de medicaments que contenen **ferro** poden tenyir les dents de coloració negrosa. S'ha descrit també la implicació de diversos **antibiòtics** en l'aparició de coloracions dentals extrínseques, com l'amoxicil·lina-àcid clavulànic,[4] el cefaclor, la claritromicina, el cotrimoxazol, l'eritromicina, l'imipenem, la rifabutina o el linezolid.[2,5]

Efectes sobre l'estructura dental

Qualsevol medicació en formulació líquida que contingués sucre pot augmentar la incidència de **càries dental**. Els fàrmacs que redueixen la secreció salival i produeixen **xerostomia** (sequedat de la boca) poden produir càries dental (vegeu la taula 1).[6-8] El maig de 2008 el centre holandès de farmacovigilància havia rebut 5 notificacions de casos de càries dental en nens de 5 a 9 anys tractats amb **salbutamol inhalat**. Alguns estudis observacionals han posat de manifest un augment del nombre de càries dentals en pacients asmàtics. El mecanisme proposat és una disminució de la secreció salival induïda pels estimulants β_2-adrenèrgics.[9] L'ús de **bloquejadors β-adrenèrgics** també s'ha associat a un augment del risc de càries; tot i que no se'n coneix el mecanisme.[6]

L'**erosió dental** pot estar causada per fàrmacs que redueixen el pH, com l'**àcid acetilsalicílic** (AAS), alguns elixirs bucals o els preparats en pólvores dels **antiasmàtics**, com la beclometasona, la fluticasona, el salmeterol o la terbutalina. Els fàrmacs causants de **reflux gastroesofàgic** també poden produir erosió dental, així com les begudes carbonatades i els sucs de fruita (vegeu la taula 1).

Els fàrmacs que causen **bruxisme** poden lesionar les dents per desgast (vegeu la taula 1).

Alguns **antiepilèptics** poden afectar el **desenvolupament dental.** En concret, l'exposició prenatal a la **fenitoïna** (difenilhidantoïna) s'ha associat a una dismorfologia craniofacial, de mecanisme no ben conegut, que cursa amb retard de creixement prenatal, hipoplàsia d'ungles i falanges, i anomalies viscerals i dentals.[6]

Els estudis sobre fàrmacs **quimioteràpics** emprats per al tractament de la leucèmia i del càncer pediàtric han mostrat que els nens menors de 5 anys a l'inici del tractament tenen un desenvolupament dental anòmal. La gravetat de les anomalies està relacionada amb l'edat, la dosi i la durada del tractament. Les anomalies dentals inclouen agenèsia dental, aturada del desenvolupament dental, microdòncia i alteracions inespecífiques de l'esmalt, la dentina o el ciment.

S'han notificat trastorns dentals i periodontals, que poden provocar caiguda de les dents, en pacients tractats amb la combinació de ribavirina i interferó.

L'octubre de 2005, l'Agència Europea del Medicament (EMEA) va anunciar la modificació de la fitxa tècnica de les especialitats que contenen **ribavirina**, després que es notifiquessin 392 trastorns dentals associats al seu ús fins l'abril de 2004.[10] A França, fins el febrer de 2006 s'havien notificat vuit casos, un dels quals greu, de dents friables o trencades sense una causa alternativa, amb la combinació de ribavirina i interferó per al tractament de l'hepatitis C.[11] A més, la sequedat bucal pot tenir un efecte perjudicial sobre les dents i les mucoses de la boca amb el tractament prolongat amb la combinació. Es recomana un raspallat acurat de les dents i fer revisions dentals periòdiques.

Notificacions a Catalunya

Fins el gener de 2009, al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut 22 notificacions espontànies de sospita de trastorns dentals per medicaments. Els més freqüents han estat els canvis en la coloració dental (19), sobretot per antiinfecciosos (11 casos) –entre els quals 4 casos per la combinació d'amoxicil·lina i àcid clavulànic i dos casos per linezolid-, i per suplements de ferro (3 casos). També s'han notificat dos casos d'augment de la placa dental per polivitamínics i un cas de càries per imipramina.

Conclusió

Diversos fàrmacs poden causar coloracions anormals de les dents, o lesionar-ne l'estructura. Les coloracions irreversibles de les dents poden ser degudes a la incorporació de fluor o de tetraciclines durant el creixement. Les taques a la superfície de les dents poden aparèixer després del contacte directe amb ferro o amb clorhexidina. L'ús d'alguns antibiòtics també s'ha associat amb coloracions dentals. Altres fàrmacs poden lesionar l'estructura dental i afavorir l'aparició de càries (xerostomia), erosió o desgast, o alterar el desenvolupament de les dents, com els antiepilèptics o els quimioteràpics.

Davant la sospita d'una reacció adversa dental, cal notificar el cas al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Bibliografia

1 Anònim. Colorations dentaires d'origine médicamenteuse. Rev Prescrire 2007;27(287):673-4.
2 Anònim. Colorations des dents par les médicaments. Rev Prescrire 2000;20:37-8.
3 Good ML, Hussey DL. Minocycline: stain devil. Br J Dermatol 2003;149:237-9.
4 García-López M, Martínez-Blanco M, Martínez-Mir I, Palop V. Amoxycillin-clavulanic acid-related tooth discoloration in children. Pediatrics 2001;108:819. http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/108/3/819/b (consultat 3 febrer 2009)
5 Matson KL, Miller SE. Tooth discoloration after treatment with linezolid. Pharmacotherapy 2003;23:682-5.
6 Tredwin C, Scully C, Bagan-Sebastian JV. Drug-induced dental disorders. Adv Drug React Bull 2005;232:891-4.
7 Abdollahi M, Rahimi R, Radfar M. Current opinion on drug-induced oral reactions: a comprehensive review. J Contemp Dent Pract 2008;9:1-32. http://www.thejcdp.com/issue039/abdollahi/index_nlm.htm (consultat 3 febrer 2009)
8 Tredwin CJ, Scully C, Bagan-Sebastian JV. Drug-induced disorders of teeth. J Dent Res 2005;84:596-602.
9 Anònim. Salbutamol: caries dentaires. Rev Prescrire 2008;28(300):747.
10 European medicines agency. Fitxa tècnica, Rebetol. (consultat 3 febrer 2009)
11 Anònim. Ribavirine: effets indésirables dentaires? Rev Prescrire 2006; 26(269):110.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2165/comrismed.htm

Metilfenidat: noves condicions d'ús en el tractament del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH)

El metilfenidat és un derivat amfetamínic que està indicat per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) en nens de més de 6 anys i en adolescents, quan altres mesures són insuficients. El seu ús ha de formar part d'un tractament integral del TDAH que inclogui intervencions psicològiques, educatives i socials.

El passat 22 de gener, l'AEMPS va informar de les noves condicions d'ús dels medicaments que contenen metilfenidat, que han estat modificades després d'una avaluació de la relació benefici-risc per part del Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea de Medicaments (EMEA) i pel Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS). El motiu de la revisió va ser l'associació del tractament amb metilfenidat a diversos riscs, principalment trastorns cardiovasculars (hipertensió, augment de la freqüència cardíaca, arítmies) i cerebrovasculars (migranya, accident vascular cerebral). També s'han revisat aspectes de seguretat relacionats amb trastorns psiquiàtrics, alteracions del creixement o de la maduració sexual, i possibles efectes a llarg termini.

Es va concloure que la relació benefici-risc es manté favorable sempre que es respectin les següents condicions d'ús autoritzades:

- cal fer el tractament amb la supervisió d'un especialista amb experiència en trastorns del comportament en nens i/o adolescents;
- cal fer un examen cardiovascular i un examen psiquiàtric abans de l'inici del tractament i un seguiment de possibles símptomes durant aquest;
- cal avaluar la necessitat de continuar el tractament almenys un cop a l'any, i
- cal vigilar el pes i l'alçada dels pacients durant el tractament.

A Espanya, el metilfenidat està comercialitzat com a Rubifen® (formulació d'alliberació immediata), Concerta® i Medikinet® (formulacions d'alliberació retardada).

Trobareu més informació a:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-01_metilfenidato.htm

http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/bit707.pdf

IX Jornades de Farmacovigilància. "25 Aniversario del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano"

El Sistema Espanyol de Farmacovigilància celebrarà a Oviedo els dies 4 i 5 de juny de 2009 les IX Jornades de Farmacovigilància, organitzades per la Comunitat Autònoma del Principat d'Astúries, a través del Centre de Farmacovigilància d'Astúries, en col·laboració amb l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

El programa dissenyat pel Comitè Científic tracta diversos aspectes d'interès en l'àmbit de la farmacovigilància, davant la importància creixent de la seguretat dels medicaments en la nostra societat i la contínua aparició de nous reptes en l'abordatge dels efectes indesitjats dels medicaments.

Les Jornades estan dirigides a tots els professionals sanitaris interessats en la farmacovigilància i en les reaccions adverses als medicaments. Us animem a assistir-hi i a participar-hi activament.

Trobareu més informació a http://www.farmacovigilancia2009.es

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Subscripcions: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003

www.gencat.cat/salut