

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 7, n.º 1 • enero - febrero 2009



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Trastornos dentales inducidos por fármacos
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificados por la AEMPS

Trastornos dentales inducidos por fármacos ■

Numerosos fármacos pueden causar trastornos dentales. Algunos manchan los dientes, y otros pueden lesionar su estructura (el esmalte, la dentina o el cemento) (véase la tabla 1). Sin embargo, los trastornos dentales son un efecto adverso raramente notificado en farmacovigilancia.

■ Coloraciones dentales de origen farmacológico

Las coloraciones anormales de los dientes (o discromías) pueden ser intrínsecas o extrínsecas y tener causas diferentes, como traumáticas, metabólicas (hiperbilirrubinemia neonatal intensa, porfiria eritropoyética congénita) o alimentarias (fluorosis por un alto contenido en flúor en el agua o en la sal), y a veces farmacológicas. Para averiguar la causa pueden ser útiles algunos elementos, como las circunstancias y la edad de aparición, el color, la localización, el aspecto de las coloraciones, la asociación con otras anomalías dentales, o la existencia de signos clínicos o biológicos asociados.¹

Se llama coloración **intrínseca** cuando la exposición a un fármaco se produce durante el período de odontogénesis. La coloración se produce en el interior del diente y es irreversible.² El flúor y las tetraciclinas durante la infancia son algunos ejemplos (véase la tabla 1).

El **flúor** tiene efectos beneficiosos en la prevención de la caries dental, pero en exceso puede producir coloraciones anómalas de los dientes por alteración del esmalte. En las formas moderadas, se manifiestan en forma de líneas finas blancas, y en las formas más avanzadas, se observan manchas opacas blanquecinas. En los casos de fluorosis más grave, aparecen manchas amarillentas o marrones, y zonas de erosión y de pérdida de sustancia. Por tanto, antes de dar suplementos, **es necesaria una evaluación cuidadosa de la ingesta diaria de flúor.**

Los antibióticos del grupo de las **tetraciclinas** colorean los dientes en amarillo o marrón gris, al unirse de manera irreversible a las estructuras calcificadas y a los dientes, cuando se administran durante la odontogénesis. La coloración se asocia a una hipoplasia del esmalte. Dado que la mineralización de la dentición permanente no es completa hasta los 8 años, **las tetraciclinas no se deben utilizar en los niños menores de 8 años**, y la mayoría de autoridades sanitarias **no las recomiendan hasta los 12 años.**

Tabla 1. Fármacos implicados en varios trastornos dentales.

Causantes de coloraciones	
Intrínseca	Flúor (blanco o marrón) Tetraciclinas (amarillo o marrón gris con la exposición a la luz) Minociclina (gris azulada) Ciprofloxacina (verdoso)
Extrínseca	Clorhexidina (amarillo o marrón) Sales de hierro oral (negro) Amoxicilina más ácido clavulánico (amarillo o gris marrón) Aceites esenciales (amarillo o marrón)
Causantes de lesión dental	
Caries	Fármacos en formulaciones líquidas orales que contuvieran azúcar Fármacos causantes de xerostomía (antidepresivos tricíclicos, bloqueadores alfa-adrenérgicos, antihistamínicos)
Erosión	Fármacos con un pH bajo (AAS, antiasmáticos) Fármacos que causan reflujo gastroesofágico (teofilina, anticolinérgicos, progesterona, bloqueadores de los canales de calcio, antiasmáticos inhalados)
Desgaste	Fármacos que causan bruxismo (agonistas y antagonistas dopaminérgicos, antidepresivos tricíclicos e ISRS, anfetamínicos)
Desarrollo anómalo del diente	Quimioterápicos para la leucemia y cáncer pediátrico (citotóxicos) Antiepilépticos (fenitoína)
Fluorosis dental	Fluoruros sistémicos a dosis altas

Tampoco se recomiendan **durante la gestación ni la lactancia**. Es preciso elegir un antibiótico alternativo adecuado en cada caso.

Además de la coloración intrínseca de los dientes en los niños tratados con una tetraciclina, se ha descrito una coloración dental gris azulada y una pigmentación del mismo color de la piel y de las mucosas asociado a un tratamiento prolongado con **minociclina** en adultos.³ Se ha atribuido a un metabolito de la minociclina. La coloración dental es a menudo irreversible, mientras que la pigmentación de piel y mucosas se atenúa lentamente con la interrupción del tratamiento.

Se han descrito algunos casos de coloración verdosa de los dientes en el momento de su erupción en lactantes tratados con **ciprofloxacina**, que no fue eliminada con el cepillado. En general, excepto en casos concretos, hay que evitar las fluoroquinolonas en niños, dado también el riesgo de afectación articular.

Las coloraciones **extrínsecas** aparecen cuando los dientes son visibles en la boca. Son superficiales y generalmente se eliminan con un cepillado. Los enjuagues con **clorhexidina** pueden colorear los dientes, las prótesis dentales y la lengua con una coloración marrón. Las formas orales líquidas de medicamentos que contienen **hierro** pueden teñir los dientes de coloración negruzca. Se ha descrito también la implicación de varios **antibióticos** en la aparición de coloraciones dentales extrínsecas, como amoxicilina-ácido clavulánico,⁴ cefaclor, claritromicina, cotrimoxazol, eritromicina, imipenem, rifabutina o linezolid.^{2,5}

Efectos sobre la estructura dental

Cualquier medicación en formulación líquida que contuviera azúcar puede aumentar la incidencia de **caries dental**. Los fármacos que reducen la secreción salival y producen **xerostomía** (sequedad de boca) pueden producir caries dental (véase la tabla 1).⁶⁻⁸ En mayo de 2008 el centro holandés de farmacovigilancia había recibido 5 notificaciones de casos de caries dental en niños de 5 a 9 años tratados con **salbutamol inhalado**. Algunos estudios observacionales han puesto de manifiesto un aumento del número de caries dentales en pacientes asmáticos. El mecanismo propuesto es una disminución de la secreción salival inducida por los estimulantes β_2 -adrenérgicos.⁹ El uso de **bloqueadores β -adrenérgicos** también se ha asociado a un aumento del riesgo de caries; aunque no se conoce el mecanismo.⁶

La **erosión dental** puede ser causada por fármacos que reducen el pH, como el **ácido acetilsalicílico** (AAS), algunos elixires bucales o los preparados en polvos de los **antiasmáticos**, como beclometasona, fluticasona, salmeterol o terbutalina. Los fármacos causantes de **reflujo gastroesofágico** también pueden producir erosión dental, así como las bebidas carbonatadas y los zumos de fruta (véase la tabla 1).

Los fármacos implicados en la producción de **bruxismo** pueden producir lesión de los dientes por desgaste (véase la tabla 1).

Algunos **antiepilépticos** pueden afectar el **desarrollo dental**. En concreto, la exposición prenatal a la

fenitoína (difenilhidantoína) se ha asociado a una dismorfología craneofacial, de mecanismo no bien conocido, que cursa con retraso de crecimiento prenatal, hipoplasia de uñas y falanges, y anomalías viscerales y dentales.⁶

Los estudios sobre fármacos **quimioterápicos** usados para el tratamiento de la leucemia y del cáncer pediátrico han mostrado que los niños menores de 5 años al inicio del tratamiento tienen un desarrollo dental anómalo. La gravedad de las anomalías está relacionada con la edad, la dosis y la duración del tratamiento. Las anomalías dentales incluyen agenesia dental, detención del desarrollo dental, microdantismo y alteraciones inespecíficas del esmalte, la dentina o el cemento.

Se han notificado trastornos dentales y periodontales, que pueden provocar caída de los dientes, en pacientes tratados con la combinación de **ribavirina** e interferón. En octubre de 2005, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) anunció la modificación de la ficha técnica de las especialidades que contienen **ribavirina**, tras la notificación de 392 trastornos dentales asociados a su uso hasta abril de 2004.¹⁰ En Francia, hasta febrero de 2006 se habían notificado ocho casos, uno de ellos grave, de dientes friables o rotos sin una causa alternativa, con la combinación de ribavirina e interferón para el tratamiento de la hepatitis C.¹¹ Además, la sequedad bucal puede tener un efecto perjudicial sobre los dientes y las mucosas de la boca con el tratamiento prolongado con la combinación. Se recomienda un cepillado cuidadoso de los dientes y hacer revisiones dentales periódicas.

Notificaciones en Cataluña

Hasta enero de 2009, en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido 22 notificaciones espontáneas de sospecha de trastornos dentales por medicamentos. Los más frecuentes han sido los cambios en la coloración dental (19), mayoritariamente por antiinfecciosos (11 casos) —entre ellos

4 casos por la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico y dos casos por linezolid—, y por suplementos de hierro (3 casos). También se han notificado dos casos de aumento de la placa dental por polivitamínicos y un caso de caries por imipramina.

Conclusión

Varios fármacos pueden causar coloraciones anormales de los dientes, o lesionar su estructura. Las coloraciones irreversibles de los dientes pueden ser debidas a la incorporación de flúor o de tetraciclinas durante el crecimiento. Las manchas en la superficie de los dientes pueden aparecer tras el contacto directo con hierro o con clorhexidina. El uso de algunos antibióticos también se ha asociado a coloraciones dentales. Otros fármacos pueden lesionar la estructura dental y favorecer la aparición de caries (xerostomía), erosión o desgaste, o alterar el desarrollo de los dientes, como los antiepilépticos o los quimioterápicos.

Ante la sospecha de una reacción adversa dental, se debe notificar el caso al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Bibliografía

- 1 Anónimo. Colorations dentaires d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire* 2007;27(287):673-4.
- 2 Anónimo. 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. Amoxicillin-clavulanic acid-related tooth discoloration in children. *Pediatrics* 2001;108:819. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/108/3/819/b> (consultado 3 febrero 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 (consultado 3 febrero 2009)
- 8 Tredwin CJ, Scully C, Bagan-Sebastian JV. Drug-induced disorders of teeth. *J Dent Res* 2005;84:596-602.
- 9 Anónimo. Salbutamol: caries dentaires. *Rev Prescrire* 2008;28(300):747.
- 10 European medicines agency. Ficha técnica, Rebeto. (consultado 3 febrero 2009)
- 11 Anónimo. Ribavirine: effets indésirables dentaires? *Rev Prescrire* 2006;26(269):110.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir88/doc4892.html>

Metilfenidato: nuevas condiciones de uso en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

El metilfenidato es un derivado anfetamínico que está indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños mayores de 6 años y en adolescentes, cuando otras medidas son insuficientes. Su uso debe formar parte de un tratamiento integral del TDAH que incluya intervenciones psicológicas, educativas y sociales.

El pasado 22 de enero, la AEMPS informó de las nuevas condiciones de uso de los medicamentos que contienen metilfenidato, que han sido modificadas tras una evaluación de la relación beneficio-riesgo por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). El motivo de la revisión fue la asociación del tratamiento con metilfenidato a varios riesgos, principalmente trastornos cardiovasculares (hipertensión, aumento de la frecuencia cardíaca, arritmias) y cerebrovasculares (migraña, accidente vascular cerebral). También se han revisado aspectos de seguridad relacionados con trastornos psiquiátricos, alteraciones del crecimiento o de la maduración sexual, y posibles efectos a largo plazo.

Se concluyó que la relación beneficio-riesgo se mantiene favorable siempre que se respeten las siguientes condiciones de uso autorizadas:

- es necesario hacer el tratamiento con la supervisión de un especialista con experiencia en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes;
- es necesario hacer un examen cardiovascular y un examen psiquiátrico antes del inicio del tratamiento y un seguimiento de posibles síntomas durante el mismo;
- se debe evaluar la necesidad de seguir el tratamiento como mínimo una vez al año, y
- es preciso vigilar el peso y la altura de los pacientes durante el tratamiento.

En España, el metilfenidato está comercializado como Rubifen® (formulación de liberación inmediata), Concerta® y Medikinet® (formulaciones de liberación retardada).

Encontrarán más información en:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-01_metilfenidato.htm
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/bit707.pdf>

IX Jornadas de Farmacovigilancia. “25 Aniversario del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano”

El Sistema Español de Farmacovigilancia celebrará en **Oviedo** los días **4 y 5 de junio de 2009** las **IX Jornadas de Farmacovigilancia**, organizadas por la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias, a través del Centro de Farmacovigilancia de Asturias, en colaboración con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El programa diseñado por el Comité Científico trata varios aspectos de interés en el ámbito de la farmacovigilancia, ante la importancia creciente de la seguridad de los medicamentos en nuestra sociedad y la continua aparición de nuevos retos en el abordaje de los efectos indeseados de los medicamentos.

Las Jornadas están dirigidas a todos los profesionales sanitarios interesados en la farmacovigilancia y las reacciones adversas a los medicamentos. Les animamos a asistir y a participar activamente.

Encontrarán más información en: <http://www.farmacovigilancia2009.es>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

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

Subscripciones: 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.es, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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



www.gencat.cat/salut