

R. A. M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 5 N.º 2

Septiembre 1.997

Indice

- 1.- VACUNA HEPATITIS B. SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS AL SEFV (SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA).
- 2.- REACCIONES ADVERSAS PSIQUIATRICAS ASOCIADAS A MACROLIDOS.

1.- VACUNA HEPATITIS B. SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS AL SEFV (SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA).

La hepatitis B es una enfermedad originada por un Hepadnavirus, el virus de la hepatitis B; es el agente causal del mayor número de hepatitis agudas y crónicas, cirrosis y hepatocarcinomas en todo el mundo, se cree que el 10% de las hepatitis B del adulto que cursan de forma aguda cronificarán, un 20% si la infección es en los primeros años de la vida y hasta un 80-90% si es en el recién nacido. La infección puede transmitirse en el 2-15% de los adultos en contacto con portadores, dependiendo de la situación antigénica de la fuente. En el recién nacido este porcentaje aumentará a un 25% si la madre es antígeno de superficie del virus B (AgsHB) positiva y a un 90% si la madre es AgsHB y AgeHB positiva. Es una enfermedad de declaración obligatoria desde 1989, y desde 1978, en los casos en que es contraída por accidentes, se considera una enfermedad profesional (CDC 1990).

La transmisión continuada se mantiene por los portadores del virus, personas con AgsHB. Se ha estimado que existen en todo el mundo más de 170 millones de personas infectadas

persistentemente con el virus de la hepatitis B (Robinson 1990). Según la prevalencia de portadores pueden distinguirse tres patrones epidemiológicos distintos. En países cuya prevalencia de portadores de AgsHB es del 8-15% (Sudeste Asiático, Africa Oriental, Este del Pacífico) la infección se adquiere en la etapa inicial de la vida, fundamentalmente por transmisión vertical en el momento del parto, pero también por transmisión horizontal durante los primeros años de la vida. En aquellas comunidades con prevalencias de portadores entre el 2-7% (Este de Europa y Mediterráneo Oriental) la transmisión vertical tiene mucha menos importancia que en la situación anterior, aunque también se produce un número considerable de nuevas infecciones antes de llegar a la edad adulta. En los países cuya prevalencia de portadores es sólo del 0,5-2% (Europa Occidental incluyendo España, Norteamérica y Australia) la infección la adquieren fundamentalmente los adultos jóvenes mediante las relaciones sexuales y la vía parenteral (De Juanes 1995).

En 1976 se realizaron las primeras inmunizaciones con

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
Tlfn.: 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.

buenos resultados, desde entonces son numerosas las vacunas de la hepatitis B utilizadas en distintas líneas de investigación hasta llegar a las de última generación conseguidas mediante la aplicación de técnicas de ingeniería genética. Básicamente consiste en obtener antígeno de superficie purificado a partir de cultivos de levaduras que portan el gen del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Inicialmente la estrategia de vacunación se limitó a los individuos con riesgo alto, pero no ha conseguido disminuir substancialmente la incidencia de infección de la hepatitis B (CDC 1991; CID 1992), por lo que en muchos países, incluido el nuestro, se ha iniciado una campaña de inmunización universal en niños como parte de una estrategia más amplia de control de la infección de la hepatitis B. El calendario vacunal en la Comunidad de Madrid incluye la vacunación de todos los recién nacidos de madres AgsHB negativo, a los 0, 2 y 6 meses; en madres portadoras de AgsHB se administra al recién nacido gammaglobulina específica junto a una pauta de vacunación de 0-1-6 meses; en los niños previamente no vacunados se recomienda a los 11 años 3 dosis de vacuna de la hepatitis B con una pauta de 0-1-6 meses.

En estudios epidemiológicos se ha visto que las personas que desarrollan antiHBs después de una infección activa con el virus de la hepatitis B están protegidas de la enfermedad en nuevas reexposiciones al virus. Las vacunas de la hepatitis B han demostrado en estudios clínicos realizados en adultos que, cuando se administran por vía intramuscular en deltoides en pautas de tres dosis, inducen la producción de anticuerpos a niveles protectores en el 96% de los vacunados, aunque el porcentaje varía con la edad, siendo inferior en los adultos de mayor edad. En los estudios realizados en niños menores de 1 año y en adolescentes desarrollaron niveles protectores entre el 96 y el 99% de los vacunados con regímenes de tres dosis. En un estudio realizado en neonatos nacidos de madres positivas para AgsHB y AgeHB (combinación que se correlaciona con una alta infectividad), en el que se administró inmunoglobulina de la hepatitis B al nacer, seguido de tres dosis de vacuna, no se había producido, en el 96% de los 130 niños vacunados, infección crónica a los nueve meses de seguimiento. En otro estudio con 58 neonatos nacidos de madres AgsHB y AgeHB positivas que recibieron vacuna de la hepatitis B en una pauta de vacunación a los 0-1-2 meses, sin inmunoglobulina de la hepatitis B concomitantemente, dos se habían hecho portadores crónicos a los 12 meses de seguimiento (PDR 1996).

No se conoce la duración del efecto protector de la vacuna de la hepatitis B en la población general y todavía no se ha definido si son necesarias dosis de recuerdo. En un seguimiento de 5-9 años realizado en 3000 vacunados de riesgo alto (hijos de madres portadoras, varones homosexuales y nativos de Alaska) que habían desarrollado niveles protectores de antiHBs cuando se les administró una vacuna de la hepatitis B derivada de plasma, en un régimen de tres dosis, ninguno desarrolló infección clínica de hepatitis B y 5 desarrollaron antigenemia, a pesar de que más de la mitad de los vacunados no mantuvieron títulos con niveles considerados protectores. La administración inadecuada, en glúteos y en pacientes en diálisis puede producir disminución de la eficacia de la vacunación (Stevens 1984).

Las reacciones adversas en el lugar de inyección y las sistémicas se han descrito en el 8% y 17% de 1636 dosis de vacuna administradas a 653 niños, en un seguimiento postvacunación de 5 días; los eventos más frecuentes fueron irritabilidad, cansancio, fiebre, llanto, diarrea, vómitos,

disminución del apetito e insomnio. En adultos, de 3258 dosis administradas a 1252 personas sanas monitorizadas durante 5 días después de la administración de la vacuna, se notificaron reacciones en el lugar de administración en el 17% y molestias sistémicas en el 15%. En 36 estudios que comprendían un total de 13.495 dosis administradas a 5.071 adultos y niños inicialmente seronegativos para marcadores de la hepatitis B y a neonatos sanos, con un período de seguimiento de 4 días, las reacciones adversas más frecuentes fueron inflamación en el lugar de la inyección (22%) y fatiga (14%); se observó una disminución de la frecuencia de eventos adversos con las sucesivas dosis de vacuna (PDR 1996).

Las reacciones notificadas durante la fase de estudio fueron, por órganos: **LOCALES:** inflamación, prurito, eritema, equimosis y formación de nódulos. **GENERALES:** linfadenopatías, astenia, cefalea, fiebre y malestar. **GASTROINTESTINALES:** calambres/dolor abdominal, náuseas y vómitos. **RESPIRATORIAS:** faringitis e infección de tracto respiratorio superior, rinitis, síntomas gripales, tos. **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO:** vértigo/mareos, parestesias. **CUTÁNEAS:** rash, angioedema, urticaria. **MUSCULOESQUELÉTICO:** artralgias, mialgias, dolor de espalda, de cuello y de hombro. **OTROS:** insomnio, dolor de oído, disuria e hipotensión (PDR 1996).

El seguimiento de los acontecimientos temporalmente asociados con las vacunas, una vez comercializadas, se basa en criterios de asociación temporal entre la administración y la aparición de la reacción adversa y en la exclusión de causas identificables o de antecedentes personales que expliquen la reacción adversa, pero este sistema no aporta evidencias definitivas que apoyen una relación causal entre la vacuna y el evento adverso. Se estima que más de 10 millones de adultos y dos millones de niños han sido vacunados de hepatitis B en los Estados Unidos y que al menos 12 millones de niños han sido vacunados en todo el mundo (ACIP 1996). En Canadá la tasa de eventos adversos notificados después de la vacunación de la hepatitis B fue de 27,7 por 100.000 dosis distribuidas en 1989 y de 20,7 por 100.000 en 1990 (Anonymous 1992). La incidencia de anafilaxia estimada en base a las notificaciones recibidas por el VAERS (Sistema de notificación espontánea de eventos adversos con vacunas de USA) es baja, aproximadamente 1 de cada 600.000 dosis administradas (ACIP 1996).

El SEFV tiene recogidas 165 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas asociadas a vacunas de hepatitis B, 163 son notificaciones a través de tarjeta amarilla y 2 son casos recogidos mediante la revisión de la literatura médica. Cerca del 80% han sido enviadas desde un medio extrahospitalario. En 144 notificaciones consta la edad, la mitad con menos de 13 años con un rango de 0-63, sólo dos de las notificaciones corresponden a menores de 1 año. La distribución de las notificaciones en cuanto al sexo es de un 55,5% de mujeres, no existiendo diferencias de edad entre ambos sexos.

La recuperación se produjo sin secuelas en 151 (91,5%), en 9 (5,5%) no se había producido la recuperación en el momento de la notificación y en el 3% restante no constaba el desenlace de la reacción. En 54 (32,7%) casos fue necesaria atención médica extrahospitalaria, en 3 (1,8%) la atención fue en un servicio de urgencias y en 15 (9,1%) se produjo ingreso hospitalario. En 12 (7,3%) notificaciones constaba que los pacientes requirieron tratamiento farmacológico. Fueron

consideradas reacciones adversas graves 4 (2,4%) y moderadas 48 (29,1%). En total 17 (10,3%) notificaciones recogen reacciones adversas graves o, que siendo moderadas, han requerido ingreso hospitalario.

La reacción adversa duró menos de 2 días en la mitad de las notificaciones, rango 0-161, en 17 notificaciones la duración fue superior a 20 días. El tiempo transcurrido entre la administración de la vacuna y la aparición de la reacción se pudo establecer con exactitud en 153 notificaciones, en la mitad el tiempo es inferior a 24 horas, rango (0-480 días), en 7 notificaciones es superior a 32 días.

En las 165 notificaciones aparecen 373 signos o síntomas diferentes; en la **tabla I** éstos están recogidos agrupados por órganos y en la **tabla II** los órganos que más frecuentemente se ven afectados.

Como se observa en la **tabla II**, en 6 casos se ha notificado una posible asociación entre la vacuna y un trastorno hepático. Esta situación puede crear un curioso problema diagnóstico y nos ha parecido interesante profundizar en ella, no sin antes recordar que las vacunas de la hepatitis B no son infecciosas y las recombinantes no contienen sustancias de origen humano.

Tabla I.- Signos y síntomas con sospecha de estar asociados a la vacuna de Hepatitis B en las 165 notificaciones.

ORGANO	FRECUENCIA	% *	ORGANO	FRECUENCIA	% *
PIEL			GASTROINTESTINAL		
Erupción cutánea	22	13,3	Náuseas	15	9,1
Prurito	15	9,1	Abdomen, dolor	11	6,7
Urticaria	15	9,1	Diarrea	6	3,6
Eritema multiforme	4	2,4	Vómitos	6	3,6
Angioedema	3	1,8	Estomatitis aftosa	2	1,2
Eritema nodoso	3	1,8	Disfagia	1	0,6
Dermatitis	1	0,6	Flatulencia	1	0,6
Erupción ampollosa	1	0,6	Heces, cambio de color	1	0,6
Púrpura	1	0,6	Sialorrea	1	0,6
OFTALMOLOGICO			HEMATOLOGICO		
Conjuntivitis	8	4,8	Anemia hemolítica	2	1,2
Visión anormal	2	1,2	Linfadenopatía	1	0,6
Neuritis óptica	2	1,2	Linfadenopatía cervical	1	0,6
Diplopia	1	0,6	Trombocitopenia	1	0,6
SNC Y PERIFERICO			GENERAL		
Cefalea	32	19,4	Fiebre	41	26,3
Mareo	23	13,9	Astenia	22	13,3
Somnolencia	8	4,8	Malestar general	9	5,8
Convulsiones	5	3,0	Escalofríos	4	2,4
Parestesia	3	1,8	Edema facial	2	1,2
Anorexia	2	1,2	Edema periorbitario	2	1,2
Coma	1	0,6	Gripe, síntomas	2	1,2
Fasciculaciones	1	0,6	Dolor	1	0,6
Meningismo	1	0,6	Edema	1	0,6
Neuropatía periférica	1	0,6	Edema generalizado	1	0,6
Tembler	1	0,6	Enfermedad del suero	1	0,6
Agitación	1	0,6	Enfermedad empeoramiento	1	0,6
Confusión	1	0,6	Hipertermia	1	0,6
S. NERVIOSO AUTONOMO			RESPIRATORIO		
Síncope	8	4,8	Broncoespasmo	1	0,6
Hipotensión	4	2,4	Disnea	1	0,6
Vasodilatación	2	1,2	Estridor	1	0,6
Sudoración aumento	1	0,6	Respiratorio, trastornos	1	0,6
Taquicardia	1	0,6	Cianosis	1	0,6
MUSCULOESQUELETICO			HEPATICO		
Mialgia	10	6,4	Enzimas hepáticas aumento	3	1,8
Artralgia	8	4,8	SGOT aumento	2	1,2
Artritis	4	2,4	SGPT aumento	2	1,2
Debilidad muscular	2	1,2	GAMMA-GT, aumento	1	0,6
Sinovitis	1	0,6	Hepatitis infecciosa	1	0,6
Polimiositis	1	0,6	MECANISMOS RESISTENCIA		
LUGAR DE APLICACION			Herpes simple		
ZONA DE INYECCION			Herpes zóster		
Inflamación	4	2,4	Infección bacteriana		
Dolor	2	1,2	Vacunación, complicación		
Reacción	2	1,2	ENDOCRINOMETABOLICO		
Absceso	1	0,6	Edema EEII		
Masa	1	0,6	Peso, pérdida		
ZONA DE APLICACION			TRAST. CARDIOVASCULARES		
Edema			Insuficiencia circulatoria		
1			1		
0,6			Isquemia periférica		
1			1		
0,6			0,6		
GENITOURINARIO			1		
Nefrosis			1		
1			0,6		
0,6			0,6		

* Porcentaje de notificaciones en las que aparece el signo o síntoma.

Existe un grupo de 4 notificaciones que presentan una secuencia temporal y unas características clínicas homogéneas:

Caso 1.- Un varón de 19 años presenta, 3 días después de una dosis de vacuna de la hepatitis B, fiebre, mialgias, pérdida de peso, síntomas tipo gripe y un aumento 2 veces por encima del valor normal de enzimas hepáticas, que se recuperó sin secuelas en 13 días.

Caso 2.- Un varón de 25 años comienza, 1 día después de una dosis de vacuna de la hepatitis B con un cuadro de artralgias, mialgias, astenia, elevación de enzimas hepáticas y linfadenopatías del que se recuperó sin secuelas en 14 días.

Caso 3.- Una mujer de 34 años de edad presenta, 9 días después de una dosis de vacuna de la hepatitis B aumento de GOT, GPT y gammaGT, astenia y anorexia, cuadro del que se recupera completamente en un mes.

Caso 4.- Una mujer de 44 años presenta 7 días después de la primera dosis de vacuna de la hepatitis B malestar general, astenia y febrícula, se le administra la segunda dosis y 7 días después presenta fiebre, astenia, dolor abdominal, aumento de GOT dos veces sobre el valor normal y de GPT de cuatro veces, los parámetros bioquímicos y la clínica se habían normalizado a los 22 días de iniciado el cuadro.

En ninguna de estas notificaciones consta estudio de marcadores virales, factores de exposición, antecedentes clínicos o estudio ecográfico.

Las otras dos notificaciones con alteraciones hepáticas corresponden a:

Caso 5.- Una mujer de edad desconocida que recibió tres dosis de vacuna de la hepatitis B en un período de 6 meses, un mes después de la última dosis presentó una hepatitis infecciosa de 5 meses de evolución con marcadores de virus B positivos.

Caso 6.- Una niña recibió tres dosis de vacuna de la hepatitis B en los 6 primeros meses de vida, presentó elevación de enzimas hepáticas nueve meses después de la última dosis que se normalizaron en 3 meses. No consta si la madre era portadora de AgsHB ni datos de estudio virológico.

La información recogida a través de notificación espontánea rara vez aporta datos exhaustivos sobre las posibles causas alternativas, por lo que en los casos anteriormente descritos no podemos descartar otras posibles causas responsables del trastorno hepático, por ello hemos realizado una revisión de los casos de hepatopatía relacionados con vacuna de la hepatitis B en las bases de Datos Excerpta Medica Drugs and Pharmacology e IDIS.

Ha sido publicado un caso de citolisis dos días después de la tercera dosis de una vacuna recombinante de hepatitis B en un varón de 35 años con AgsHB negativo, DNA del virus de la hepatitis B negativo, anticore del virus de la hepatitis B tipo IgM negativo, marcadores de virus C, A, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo I y tipo II, Epstein-Barr, herpes simplex y rubeola negativos y ecografía abdominal normal. Los niveles séricos de GPT retornaron a valores normales en 15 días, 6 meses después del inicio del cuadro los anticuerpos de virus C eran negativos. Los autores concluyen que, aunque no se puede descartar una hepatitis coincidente no A, no B, no C, no D y no E, el intervalo transcurrido entre la administración de la vacuna y las manifestaciones clínicas les sugiere una reacción de mecanismo alérgico (Germanaud 1995). Algunos

Tabla II.- Organos afectados en las 165 sospechas de reacciones adversas asociadas a la vacuna de Hepatitis B.

ORGANO	FRECUENCIA	% *
General	70	42,4
S. nervioso central-periférico	63	38,2
Piel	46	27,9
Gastrointestinal	32	19,4
Musculoesquelético	23	14,0
S. Autónomo	14	8,5
Trast visión	12	7,3
Lugar aplicación	9	5,5
Hepático	6	3,6
Hematológico	5	3,0
Respiratorio	4	2,4
Mecanismos de Resistencia	4	2,4
Endocrino-metabólico	2	1,2
Cardiovascular	2	1,2
Genitourinario	1	0,6

* Porcentaje de notificaciones en las que el órgano se ve afectado.

autores añaden que otro posible mecanismo sería una toxicidad hepática por el timerosal que llevan estas vacunas como preservativo o bien por el hidróxido de aluminio añadido como adyuvante (McMahon 1995).

Un varón homosexual, VIH negativo presentó un cuadro de hepatitis aguda por virus B con AgsHB, antiHBs y anticore (IgM) positivos. El paciente había sido vacunado de la hepatitis B dos años antes en un régimen de tres dosis (0-6 semanas-6 meses) por vía intramuscular en deltoides (Ballinger 1994).

Una mujer de 39 años presentó, 4 semanas después de una primera dosis de una vacuna de la hepatitis B recombinante y de un curso de 7 días de tratamiento con ciprofloxacina 250 mg b.d., un cuadro de ictericia, náuseas, vómitos, anorexia, dolor en el hipocondrio derecho a la palpación sin hepatoesplenomegalia, elevación de fosfatasa alcalina y de gammaGT, se detectaron anticuerpos anti DNA de doble cadena positivos a títulos altos mediante ELISA, los marcadores virológicos y anticuerpos antimúsculo liso, antimitocondriales, antinucleares, antimicrosomales, anticélulas parietales fueron negativos. Los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina se normalizaron en dos meses y las concentraciones de anticuerpos anti DNA en tres meses (Lilic 1994).

Un varón de 50 años sin evidencias serológicas de contacto previo con el virus de la hepatitis B y bioquímica hepática normal recibió dos dosis de vacuna recombinante de la hepatitis B. Desarrolló un cuadro de eritema con angiectasias en cara, dorso de las manos y pecho, fiebre y elevación de enzimas hepáticas 24 horas después de la segunda dosis. Los test de hepatitis A, B, C, VIH, toxoplasma, coxiella, leptospira, citomegalovirus, Epstein-Barr, sarampión, varicela, rubeola y adenovirus fueron negativos, no había evidencia de producción de autoanticuerpos. El paciente presentó un distress respiratorio severo, con hipoxemia intratable y shock, falleciendo 36 horas después de su ingreso en la unidad de cuidados intensivos. La biopsia hepática mostró depósitos difusos en el citoplasma hepatocelular y en el núcleo de AgsHB y AgcHB respectivamente, la evaluación microscópica del espécimen de autopsia fue similar. En el examen postmortem encontraron los mismos depósitos en ambos riñones y en la pared alveolar. La hipótesis de los autores es que el paciente era un portador

sano de un virus de hepatitis B "silente", no detectable mediante los kits diagnósticos de hepatitis B, ya que la presencia de AgcHB en el hígado demuestra la existencia de una hepatitis infecciosa por el virus antes de la vacunación, que la primera dosis de vacuna activó la inflamación y la segunda provocó una producción excesiva de anticuerpos con una importante reacción de hipersensibilidad con depósito de inmunocomplejos (Ranieri 1997).

Algunos de los eventos adversos notificados al SEFV no habían sido descrito antes de la comercialización de las vacunas, sin embargo desde la ampliación de la vacunación a más poblaciones y por lo tanto con el incremento del número de personas expuestas se han ido produciendo comunicaciones en la literatura de nuevos tipos de eventos adversos temporalmente asociados a la vacuna de la hepatitis B. Por el momento en ninguno de estos nuevos eventos adversos ha podido ser confirmada o rechazada una asociación causal (ACIP 1996).

En lo que concierne a la seguridad de las vacunas, éstas deben ser más seguras que los riesgos que conllevan las enfermedades que previenen. En el caso de la hepatitis B estos riesgos son no sólo la morbimortalidad de la infección aguda sino la cirrosis y el hepatocarcinoma asociados al estado de portador crónico.

BIBLIOGRAFIA

- ACIP. Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996;45(RR-12):1-35.

- Anonymous. Adverse events after hepatitis B vaccination. Can Med Assoc 1992;147(7):1023-1025.

- Ballinger AB and Clark ML. Severe acute hepatitis B infection after vaccination. Lancet 1994;344:1292.

- CDC. Centers for Disease Control. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the immunization practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1991; 40(RR-13):1-25.

- CDC. Centers for Disease Control. Protection against viral hepatitis: recommendations of the immunization practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1990;39(RR-12):.

- CID. Committee on Infectious Diseases. Universal hepatitis immunization. Pediatrics 1992;89(4):795-800.

- De Juanes JR, Arrazola MP, Aragón AJ y Dávila FM. Profilaxis de las hepatitis virales. Enferm Infecc Microbiol Clin 1995;13(Supl 1):62-70.

- Germanaud J, Causse X, Hi Trinh D et al. A case of severe cytotoxicity after hepatitis B vaccination. Am J Med 1995;98:595.

- Lilić D and Ghosh S. Liver dysfunction and DNA antibodies after hepatitis B vaccination. Lancet 1994;344:1292-1293.

- McMahon BJ. A case of severe cytotoxicity after hepatitis B vaccination (Reply). Am J Med 1995;98:595.

- PDR. Medical economics Co. Inc. Vol 87, 1996. Micromedex Inc. Englewood, Colorado.

- Ranieri VM, Dell'Erba A, Gentile A et al. Liver inflammation and acute respiratory distress syndrome in a patient receiving hepatitis B vaccines: a possible relationship?. Intensive Care Med 1997;23:119-121.

- Robinson WS. Hepatitis B virus and the delta virus. In Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds). Principles and practice of infectious diseases, vol. 3. New York. John Wiley & Sons 1990, pp:1204-1231.

- Stevens CE, et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 1984;311:496-501.

2.- REACCIONES ADVERSAS PSIQUIÁTRICAS ASOCIADAS A MACROLÍDOS

El primer antibiótico de la familia de los macrólidos, la eritromicina, se introduce a principios de los años 50. La troleandomicina, en desuso actualmente, y la espiramicina son otros fármacos de este grupo con largos años de comercialización. Posteriormente se introdujeron nuevos fármacos: diritromicina, midecamicina, miocamicina (midecamacina diacetato), josamicina y roxitromicina, con un espectro de actividad antibacteriana muy similar al de la eritromicina, pero con variaciones en la farmacocinética, en el potencial de interacciones y en la tolerancia gástrica. También se han desarrollado nuevos macrólidos, azitromicina y claritromicina, que añaden además diferencias en el espectro de acción antibacteriana y que ha promovido su utilización en otras indicaciones, como infecciones por mycobacterias atípicas (MAC) en pacientes con infección VIH y erradicación del *H. pylori*.

Los macrólidos representan el 10%-15% del mercado mundial de antibióticos orales. Son uno de los grupos de antibióticos más seguros y las reacciones adversas severas son muy raras. Las reacciones gastrointestinales son más frecuentes con eritromicina (15%-20%) que con algunos de los nuevos macrólidos (5%). La intolerancia gástrica de los distintos macrólidos podría ser un reflejo de su efecto estimulante sobre la motilidad intestinal, debida a la liberación endógena de motilina. La hepatotoxicidad es otro efecto adverso bien establecido con los macrólidos troleandomicina y eritromicina que se ha relacionado con la capacidad de inducir nitrosoalcanos. La frecuencia de aparición de hepatitis colestática con

eritromicina se ha estimado en un 2%-4%; inicialmente se pensó que la sal de estolato de eritromicina la producía con mayor frecuencia que otras formas de eritromicina; sin embargo, los resultados de estudios epidemiológicos posteriores no apoyan esta hipótesis. El potencial hepatotóxico de otros macrólidos parece ser inferior.

La aparición de ototoxicidad por los macrólidos también está bien establecida aunque es muy rara y la asociación temporal no se reconoció hasta más de 20 años después de su introducción en el mercado, cuando comenzó a utilizarse la administración intravenosa de lactobionato de eritromicina a dosis elevadas > 4g/d. Otros factores de riesgo para la aparición de ototoxicidad son la alteración de la función hepática, renal, el sexo y la edad. La función auditiva es la más afectada, generalmente de forma reversible (Periti 1993).

Las reacciones psiquiátricas se encuentran entre los efectos adversos esporádicamente asociados con la administración de macrólidos y cuya relación causal y mecanismo no están bien establecidos, los primeros casos no se publican hasta 30 años después de su comercialización. Los síntomas descritos en los casos asociados a eritromicina son confusión, paranoia, alucinaciones visuales, temor, falta de control y pesadillas (Cohen 1981, Black 1988, Murdoch 1988, Umstead 1986, Williams 1988). Estos efectos se han observado incluso con dosis convencionales, en las 12-24 horas del inicio del tratamiento, con resolución en los días siguientes a la retirada o a la

reducción de la dosis al 50%. En dos pacientes la reexposición a eritromicina fue positiva (Cohen 1981). En otros dos pacientes ancianos, junto con confusión y paranoia en uno de ellos y alucinaciones visuales en otro, se presentó pérdida de audición reversible. Ambos pacientes recibieron dosis de 4g/d i.v. de lactobionato de eritromicina y simultáneamente aminoglucósidos, que se descartaron como agentes causales de la ototoxicidad porque en este paciente no fue irreversible. La función renal era normal, aunque presentaba disfunción hepática con elevación de bilirrubina (Umstead 1986).

Con el nuevo macrólido claritromicina ya se observó alteración de la función mental durante los estudios clínicos en 7 de 13 pacientes ancianos no VIH que recibieron dosis altas de 2 g/d, para el tratamiento crónico del MAC o de abscesos pulmonares crónicos por mycobacteriemia (Wallace 1993) y en otro estudio con 30 pacientes no VIH tratados con claritromicina 1 g/d por infección pulmonar con MAC, en que uno de ellos presentó confusión (Wallace 1994).

También con claritromicina se han descrito casos esporádicos de manifestaciones psiquiátricas severas. En la primera publicación se describen dos casos de pacientes VIH tratados con 2g/d de claritromicina por bacteriemia por MAC. Uno de ellos en la semana siguiente presentó hiperactividad y reacción psicótica con ansiedad e ideas de grandeza que requirió tratamiento con loxapina; crónicamente recibía pentamidina en aerosol, aciclovir, paracetamol y fluconazol. La clínica cedió con la retirada de todo el tratamiento. Quince días después lo reinició, excepto la claritromicina que, junto con ganciclovir, se reintrodujo posteriormente, presentando a los 5 días agitación y psicosis de nuevo, con recuperación varios días después de suspender la claritromicina. El otro paciente estaba en tratamiento con didanosina, ganciclovir, cotrimoxazol, hidroxicina, fluconazol y rifabutina. A las 24 horas de iniciar claritromicina y etambutol presentó agitación, insomnio e ideas paranoides, seguidas de desorientación, por lo que ingresó en el hospital y se suspendió toda la medicación, con recuperación en 24 horas. El cuadro reapareció a las 24 horas de reintroducir claritromicina, que se sustituyó por azitromicina sin que recurrieran los síntomas (Nightingale 1995).

Posteriormente se han descrito otros casos en pacientes no VIH. Uno de ellos en un paciente con historia de apnea del sueño y obesidad tratado con nitrazepam 10 mg/d y fluoxetina 80 mg/d que, a las 24 horas de iniciar claritromicina 500 mg/d

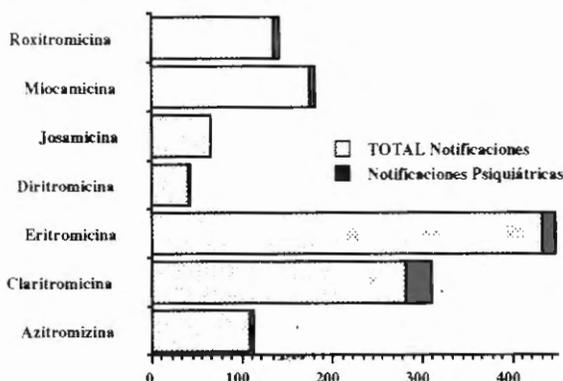
por infección pulmonar, presenta cambios de personalidad con incremento progresivo del estado de confusión y a las 72 horas un cuadro bizarro de psicosis con delirio de persecución que requirió ingreso hospitalario. Se recuperó a las 36 horas de suspender toda la medicación y sustituir la claritromicina por eritromicina. Una vez completado el curso de tratamiento con eritromicina reiniciaron tratamiento con nitrazepam y fluoxetina sin que se reprodujera el cuadro (Pollack 1995). Otro paciente de 77 años presentó estado maníaco y combativo con desorientación y alucinaciones que requirió tratamiento con haloperidol, a los 3 días de tratamiento con claritromicina 1 g/d por celulitis del brazo. La claritromicina se mantuvo durante 2 días más y a las 12 horas de suspenderla su estado mental se normalizó espectacularmente (Cone LA 1996).

Tabla I.- Características de las notificaciones con reacciones psiquiátricas.

	ERITROMICINA n (%)	CLARITROMICINA n (%)
Nº NOTIFICACIONES	15 (100)	28 (100)
AÑO REACCIÓN		
1988 - 1995	10 (66,7)	6 (21,4)
≥ 1995	5 (33,3)	22 (78,6)
SEXO F	9 (60)	15 (53,6)
EDAD mediana (rango)	26 (1-71)	38 (1-77)
DOSIS		
> 2 gr eritromicina	6 (40)	-----
≥ 750 mg claritromicina	-----	11 (53,6)
DURACION		
< 24h	4 (30,8)	1 (3,8)
≥ 24h	8 (61,5)	19 (73,1)
> 1 sem - < 15d	1 (7,7)	6 (23,1)
Desconocido	2 (---)	2 (---)
INDICACIONES		
Infección respiratoria	14 (93,3)	16 (59)
Infección cutánea	1 (0,7)	1 (4)
Otitis	-----	3 (11)
Úlcera gastrointestinal	-----	5 (18,5)
Otras	-----	2 (7,4)
Desconocida	-----	1 (0,7)

Por último, se ha descrito la aparición de alucinaciones visuales a las 24 horas de tratamiento con claritromicina 500 mg/12 horas en un paciente de 56 años con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal y en tratamiento crónico con aspirina, nifedipino, ranitidina, carbonato cálcico, metoprolol, isosorbida, hierro, lisinopril, persantin, quinina y eritropoyetina; se mantuvo la claritromicina durante dos días después de aparecer la clínica. A las 24 horas de la retirada se inicia la mejoría con recuperación total en los dos días siguientes (Steinman 1996).

Figura 1.- Manifestaciones psiquiátricas en las notificaciones de macrólidos.



NOTIFICACIONES PSIQUIATRICAS CON MACROLIDOS EN EL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA.

En el Sistema Español de Farmacovigilancia, hasta finales de julio de 1997, se han registrado 58 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas psiquiátricas con macrólidos. La distribución de estas reacciones en relación al número total de notificaciones de cada fármaco es de 3 (2,75%) con azitromicina, 15 (3,5%) con eritromicina, 1 (2,4%) con diritromicina, 5 (2,8%) con miocamicina, 6 (4,4%) con roxitromicina y 28 (9,9%) con claritromicina; con josamicina no se ha recibido ninguna notificación (Figura 1).

Las características generales de las notificaciones de los dos macrólidos con mayor número absoluto de notificaciones psiquiátricas, claritromicina y eritromicina se recoge en la **tabla I**. El mayor porcentaje de notificaciones psiquiátricas con claritromicina, al contrario que con eritromicina, se ha notificado a partir del año 1995.

Dos grupos de edad concentran el 73,3% de las notificaciones psiquiátricas con eritromicina, los menores de 15 años con 6 notificaciones y los mayores de 56 años con 5 notificaciones. En las notificaciones totales de eritromicina las notificaciones de estos grupos extremos de edad representan sólo el 50% de todas las notificaciones. En las notificaciones psiquiátricas con claritromicina no se observa el predominio de ningún grupo de edad.

Con claritromicina, respecto a las notificaciones totales con cada una de las dosis, se describen reacciones psiquiátricas en 5 (33%) de las notificaciones con dosis de 1,5 g/d, en 5 (16%) con dosis de 1 g/d, en 1 (25%) con 750 mg/d, en 9 (6%) con 500 mg/d y en 3 (10%) con 250 mg/d. Las dosis son > 750 mg/d en 11 (39,3%) notificaciones psiquiátricas, mientras que en las notificaciones totales con claritromicina son 17,7%. Con eritromicina en 6 (40%) de las notificaciones psiquiátricas se administran dosis > 2 g/d, en el total de notificaciones con este fármaco estas dosis representan un porcentaje similar.

La eritromicina es el único fármaco en 11 (73%) notificaciones, los otros fármacos que también se consideraron sospechosos son teofilina (2) y paracetamol (1). En prácticamente todas, la eritromicina está indicada para infección respiratoria, patrón similar al de las notificaciones totales donde las infecciones no respiratorias representan menos del 10% en las que consta la indicación. La claritromicina es el único fármaco en 17 (60,7%). A diferencia de la eritromicina, en las notificaciones psiquiátricas y totales con claritromicina, las indicaciones para infecciones no respiratorias representan el 40,7% y justifican la utilización simultánea de los fármacos que se registran en las notificaciones, el más frecuente omeprazol solo o con amoxicilina o sucralfato en 4 de las 5 notificaciones para el tratamiento erradicador de *H. pylori*; en otra la claritromicina se administra por infección con MAC a un paciente con infección VIH tratado con ritonavir, estavudina, fluconazol y etambutol. Otros fármacos con los que estaban estos pacientes son paracetamol (2), dexclorfeniramina (1) y carbamazepina (1).

Las reacciones psiquiátricas aparecen en las primeras 24 horas en el 46% de las notificaciones con ambos fármacos. La duración del cuadro es menor de una semana en el 92,3% de las notificaciones con eritromicina y en el 76,9% de las de claritromicina.

En cuanto al tipo de síntomas descritos en las notificaciones, **tabla II**, son generalmente leves (ansiedad, trastornos del sueño, nerviosismo), aunque también se han comunicado reacciones severas, en concreto con eritromicina se ha comunicado una psicosis con alucinaciones, un caso de agitación con alucinaciones y 2 casos de alucinaciones. Con claritromicina 3 psicosis (una de ellas con confusión), una reacción maníaca con delirio y alucinaciones, una reacción de agresividad con nerviosismo y 2 casos de alucinaciones. Estos síntomas se comunican en el 25% de las notificaciones con reacciones psiquiátricas de cada fármaco.

Además de los síntomas psiquiátricos se describen reacciones adversas gastrointestinales en 6 (21,4%) de las notificaciones de claritromicina; en 5 (33%) con eritromicina, en 1 (33%) con azitromicina y en 1 (20%) con roxitromicina. En 2 de las notificaciones de claritromicina también se describen alteraciones del gusto y en 4 visión anormal, junto con diplopia en una de ellas. Otra notificación en que se describe diplopia y somnolencia junto con ataxia, mareo y cefalea corresponde a un paciente en tratamiento con carbamazepina que inicia estos síntomas dos días después de introducir claritromicina y omeprazol, por lo que podría ser la manifestación de intoxicación por carbamazepina al interaccionar con los otros fármacos.

En resumen, las reacciones psiquiátricas representan un bajo porcentaje de las notificaciones por macrólidos, siendo ligeramente superior con claritromicina. Aunque los síntomas descritos son generalmente leves, un 25% de las sospechas de reacciones son severas. Con claritromicina las sospechas de reacciones psiquiátricas tienden a comunicarse con dosis altas, superiores a 1 g/d, tendencia que no se observa en las notificaciones de eritromicina. Por otra parte, las notificaciones con sospechas de reacciones psiquiátricas con eritromicina se concentran en edades extremas de la vida.

Las diferencias en el patrón de uso de estos fármacos podrían ser el origen de estas divergencias. Mientras que la indicación principal de la eritromicina es la infección respiratoria, la claritromicina se utiliza también, especialmente en los últimos

Tabla II.- Reacciones adversas psiquiátricas en las notificaciones con Macrólidos.

REACCION ADVERSA	AZITROMICINA	CLARITROMICINA	ERITROMICINA	DIRITROMICINA	MIOCAMICINA	ROXITROMICINA
Agitación	---	1	1	---	---	---
Agresividad	1	1	---	---	---	---
Alucinaciones	---	3	4	1	---	---
Anorexia	1	---	4	---	---	---
Ansiedad	---	2	1	---	1	---
Confusión	---	1	2	1	---	1
Delirio	---	1	---	---	---	---
Insomnio	---	11	3	---	1	1
Nerviosismo	1	7	3	---	2	1
Paroniria /	---	3	---	---	---	1
Sueño anormal						
Psicosis	---	3	1	---	---	---
Reac. maníaca	---	1	---	---	---	---
Somnolencia	1	6	2	---	2	2