

Reacciones Adversas a Medicamentos en mujeres



Dra. Renée Romero
*Profesora de la Cátedra de Farmacología,
Facultad de Odontología,
Universidad de la República,
Montevideo, Uruguay.

-Manifestaciones estomatológicas y Farmacovigilancia-

- **El consumo de medicamentos es distinto entre mujeres y hombres. Las mujeres están más expuestas a presentar reacciones adversas a los medicamentos**
- **Las manifestaciones estomatológicas de las reacciones adversas a medicamentos son objeto de la Farmacovigilancia en Odontología.**

Introducción

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM), son un problema de salud más prevalente en las mujeres.^(2,3,4) Se estima que las mujeres tienen 1,5 a 1,7 veces más riesgo de desarrollar RAM con respecto a los hombres.⁽⁴⁾

De acuerdo a un estudio prospectivo multicéntrico desarrollado en Alemania e Israel, los medicamentos más recetados en mujeres fueron para el Sistema Cardiovascular (SCV), Sistema Nervioso Central (SNC), Tracto Gastrointestinal (GI) y Sistema músculo esquelético (ME). Los medicamentos **antiinflamatorios y antiinfecciosos** causaron más RAM en mujeres que en hombres.⁽²⁾

Si bien no existen estudios epidemiológicos específicos de riesgo por género⁽²⁾ se pueden identificar algunos factores de riesgo de RAM ligados al género:

- **Polifarmacia:** A medida que avanza la edad, la mujer al igual que el hombre⁽⁵⁾ está más expuesta a polifarmacia, pero existe un mayor número de prescripciones de algunos medicamentos en mujeres, como es el caso de los antidepresivos. Está también más expuesta a interacciones medicamentosas, los anticonceptivos orales, por ejemplo, interfieren en el metabolismo de otros medicamentos reduciendo su efecto y algunos medicamentos reducen el efecto de los anticonceptivos orales como los antibióticos.
- **Aspectos farmacocinéticos:** Diferencias en el metabolismo, composición corporal, grasa, agua, capacidad de depuración renal y diferencias hormonales pueden jugar un rol aumentando las RAM en mujeres. Los sistemas enzimáticos pueden presentar diferencias por género, isoenzimas específicas: CYP450 o (CYP3A 4) tienen mayor actividad en mujeres que en hombres mientras que otras enzimas aumentan en hombres.
- **Estados fisiológicos** como embarazo, menopausia, menstruación, pueden tener efectos sobre los medicamentos en el embarazo, la eliminación de antiépticos es mayor y disminuye su efecto.

- **Factores Farmacodinámicos:** Algunos medicamentos, más prescritos en mujeres, demuestran mayor riesgo de RAM en mujeres como psicotrópicos y antidepresivos.⁽²⁾ Ellas sufren más RAM por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y por antiinfecciosos que los hombres.⁽²⁾
- Otras diferencias de género no relacionadas a factores farmacocinéticos ni farmacodinámicos son decisivos en la ocurrencia de reacciones anafilácticas y arritmias cardíacas en la mujer.^(2,3)
- **Adherencia al tratamiento:** la mayor dificultad en el tratamiento de las enfermedades crónicas es la falta de adherencia al régimen terapéutico. El estudio de Dunbar-Jacob⁽⁵⁾ no encontró diferencias de género en la adherencia al tratamiento.

Manifestaciones estomatológicas de los medicamentos

Todos los medicamentos pueden ocasionar RAM en el área buco-máxilo-facial. Los odontólogos debemos contemplar al medicamento en la etiología de las lesiones bucales y otras disfunciones del sistema estomatognático.

Entre las RAM más frecuentes en la cavidad oral se encuentran:

- xerostomía,
- disgeusia,
- estomatitis medicamentosa y de contacto,
- mucositis,
- fluorosis,
- osteonecrosis de los maxilares,
- bruxismo.⁽⁶⁾

Teniendo en cuenta la medicación consumida por mujeres, analizaremos los posibles efectos indeseables con manifestación estomatológica de algunos grupos de medicamentos más prescritos en mujeres, como los psicofármacos, antihipertensivos, antimicrobianos, AINEs,

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto que se tomen las medidas necesarias para que las estadísticas relacionadas con la salud y los medicamentos sean analizadas por sexo. Así, los beneficios de la investigación biomédica contribuirán a la igualdad de género.⁽¹⁾

anticonceptivos orales, hormonoterapia de reemplazo y bisfosfonatos.

Psicofármacos

El uso de psicofármacos es más frecuente en las mujeres. **Siete de cada diez consumidores de benzodiacepinas son mujeres.**⁽¹⁰⁾

Los efectos indeseables de los antipsicóticos se presentan con más frecuencia en la población femenina.⁽⁸⁾

Posibles RAM en el Sistema estomatognático:

- **Benzodiacepinas:** Se mencionan como RAM el Síndrome de ardor bucal, (sensación espontánea de quemazón que afecta lengua, labios, encía) úlceras bucales, lengua negra vellosa, xerostomía y sialorrea (alprazolam), glositis.
- **Antidepresivos:** Las RAM más conocidas atribuidas a los antidepresivos son xerostomía, úlceras bucales, síndrome de ardor bucal, eritema multiforme, lengua negra vellosa, agrandamientos gingivales.

Psicofármacos y Sistema Neuromuscular

El **bruxismo** afecta a ambos sexos y a todas las edades.⁽¹¹⁾ Sin embargo, la población más afectada por los trastornos témporo-mandibulares es la femenina, y es más común entre los 20 y 50 años.

El bruxismo primario no tiene causa identificable, el bruxismo secundario puede relacionarse a ciclos irregulares en el sueño o desórdenes de los movimientos bucales como distonías o disquinesias inducidos por medicamentos. Puede desencadenarse por la administración de medicamentos prescritos para su remisión o por la supresión de la medicación.

Los desórdenes témporo-mandibulares causados por medicamentos se asocian con reacciones adversas extrapiramidales. El mecanismo de acción propuesto sería un desbalance en los neurotransmisores del Sistema Nervioso Central: Hipersensibilidad o déficit o exceso de dopamina, serotonina, GABA y norepinefrina podrían contribuir a la instalación del bruxismo.

Los **antipsicóticos** causan distonías y disquinesias que se manifiestan como bruxismo. Los análogos de la amfetamina causan hiperactividad de la musculatura.

Los **antidepresivos ISRS**, (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), se asocian a los desórdenes témporo-mandibulares y esta RAM puede detectarse en el primer día o después de un año de iniciado el tratamiento.

Las interacciones medicamentosas también pueden ser causa de bruxismo, entre ellas la causada por el consumo simultáneo de ácido valproico con metilfenidato. A metilfenidato se le atribuye la RAM porque, aumenta sus niveles con la interacción y su supresión resuelve los síntomas.

Otros psicofármacos que se mencionan como causa de bruxismo son: buspirona, flecinida, flunarizina, haloperidol, levodopa, SSRI, citalopram, luoxetina, paroxetina, sertralina, SNRI, venlafaxina y tioridazina.⁽¹¹⁾

Antihipertensivos

Durante el climaterio es habitual la medicación antihipertensiva y la boca de la mujer es especialmente sensible en esta etapa de la vida a los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

Se menciona **xerostomía y el síndrome de ardor bucal** asociados a este grupo de fármacos.

Analgésicos y Antibióticos

Aunque los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), así como los antimicrobianos se prescriben en forma similar en hombres y mujeres, **las RAM a los AINEs y a los antimicrobianos se ven con mayor frecuencia en las mujeres.**

En la cavidad oral los antiinflamatorios no esteroideos se asocian a **glositis, irritación bucal y mucositis.**

Entre los efectos indeseables de los antimicrobianos se mencionan la sobreinfección por *Cándida albicans* con la administración de penicilinas, alergia de contacto y glositis con metronidazol.

Hormonas

Anticonceptivos orales

El uso de anticonceptivos se ha asociado con un aumento de la frecuencia de **alveolitis seca** luego de la extracción de los terceros molares. La probabilidad de la alveolitis aumenta con la dosis de estrógeno en los contraceptivos.

También se les atribuye el oscurecimiento de mucosas y la aparición de Candidiasis bucal.

Hormonoterapia de reemplazo

Se asocian al uso de la hormonoterapia de reemplazo el **Síndrome de ardor bucal** (más frecuentes en mujeres y durante el climaterio), la **xerostomía y el angioedema.**

Bisfosfonatos

Cuando se comenzaron a utilizar hace 17 años, se evidenciaron RAM como la esofagitis que obligaba a algunos pacientes a suspender la medicación.

Más adelante se vieron osteonecrosis mandibular, dolor generalizado, fracturas atípicas y fibrilación auricular. Últimamente se han notificado estomatitis por contacto con la administración oral,⁽¹³⁾ osteonecrosis del pulgar⁽¹⁴⁾ y cáncer esofágico.⁽¹⁵⁾

De acuerdo a directrices de agencias internacionales (*Food and Drug Administration, Agencia Europea del Medicamento, 2006 y 2007*), las mujeres participan de los ensayos clínicos para medicamentos nuevos en forma proporcional a su peso poblacional. Sin embargo, aún son pocos los resultados desagregados por sexo en los ensayos clínicos con medicamentos.⁽¹⁾

La **Osteonecrosis** maxilar es una patología caracterizada por la exposición y pérdida ósea maxilar, refractaria al tratamiento convencional. Puede aparecer espontáneamente o asociada a procedimientos dentales traumáticos.⁽⁷⁾

Los factores de riesgo asociados a la osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos son:

- Factores asociados a los bisfosfonatos:
 - potencia,
 - vía de administración,
 - duración del tratamiento.
- Factores locales:
 - cirugía dentoalveolar,
 - anatomía local: torus lingual, torus palatino,
 - enfermedades bucales concomitantes.
- Factores sistémicos y demográficos:
 - edad,
 - piel clara,
 - cáncer,
 - osteopenia u osteoporosis en pacientes con cáncer.
- Otros factores
 - terapia con corticoides,
 - diabetes,
 - tabaco,
 - alcohol,
 - mala higiene oral,
 - uso de quimioterápicos antineoplásicos.⁽¹²⁾

Se ha observado un biofilm asociado a la osteonecrosis maxilar causada por bisfosfonatos, en el que predominaban actinomyces y que podría ser el objetivo del tratamiento y la prevención de la osteonecrosis.⁽¹⁴⁾

Estudios demuestran que *la consulta odontológica previa a la implementación del tratamiento con bisfosfonatos*, la identificación de pacientes de riesgo y la participación del equipo de salud multidisciplinario en el seguimiento del paciente disminuye la ocurrencia de osteonecrosis de los maxilares.

Conclusiones

El consumo de medicamentos es distinto entre mujeres y hombres. Las mujeres están más expuestas a presentar reacciones adversas a los medicamentos, y por lo tanto las manifestaciones estomatológicas serán más frecuentes en aquéllas.

La práctica clínica de la Farmacovigilancia en Odontología debería contemplar estas diferencias de género para implementar estrategias interdisciplinarias que tiendan a la prevención de los problemas relacionados a los medicamentos y fomenten en los profesionales de la salud la cultura de la seguridad del paciente.

De acuerdo a un estudio prospectivo multicéntrico desarrollado en Alemania e Israel, los medicamentos más recetados en mujeres fueron para el Sistema Cardiovascular (SCV), Sistema Nervioso Central (SNC), Tracto Gastrointestinal (GI) y Sistema músculo esquelético (ME). Los medicamentos antiinflamatorios y antiinfecciosos causaron más RAM en mujeres que en hombres.⁽²⁾

Bibliografía

1. Laguna Noya, Noa, Rodríguez Trelles, Fernando de Andrés. Participación de las mujeres en los ensayos clínicos según los informes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82(3):343-350.
2. Zopf, Y; Rabe, C; Neubert, A. Gender-based Differences in Drug Prescription: Relation to Adverse Drug Reactions. *Pharmacology* 2009; 84:333-339.
3. Riedi, Marcia, Casillas, Adrian. Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options. *American Family Physician*, 2003;68(9). www.aafp.org/afp.
4. Women an Adverse Drug Reactions Reporting in the Canadian Context. Adiscussion paper prepared by Colleen Fuller for Women and Health Protection, October 2002 Final Draft.
5. Dunbar- Jacob, Jacqueline. Predictor of Adherence in Chronic Disease. Are there Gender Differences in Medication Adherence?. The advancing nursing practice excellence: State of the Science, september, 2002.
6. Abdollahi, M Rahimi, R. Current opinion on drug-induced oral reactions: a comprehensive review. *The Journal of contemporary dental practice*, 2008;9(3). www.thejcdp.com.
7. Buencamino, M; Palomo, L. How menopause affects oral Health, and what we can do about it. *Cleveland clinic journal of medicine*. 2009;76(8).
8. Frutos, R; Rodriguez, S. Manifestaciones orales y manejo odontológico durante la menopausia. *Medicina Oral*. 2002;7(1).
9. Seeman, M. Secondary Effects of Antipsychotics: women at Greater Risk than Men. *Schizophr Bull*. 2009; 35 (5): 937-948.
10. El médico interactivo 2006 Oct. www.psiquiatria.tv
11. Lynn Pearson, N. A grinding issue: drug-induced bruxism. *CPJ/RPC* 2008. 141(5).
12. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Oral Maxillofacial Surg* 2007; 65: 369-376.
13. Wollina U. Riga - Fede - like disease in a 70 year old woman. *Indian J Dermatol (serial online)* 2010; 55: 92-94.
14. Longo, R; Castellara, M. Bisphosphonate-related ONJ and Leith thumb. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(35):242-243.
15. Reports of Esophageal Cancer with Bisphosphonate Use. *New Engl J Med* 2009;360:89-90.
16. Sen, G. George, A. Östlin, P. Incorporar la perspectiva de género en la equidad en salud: un análisis de la investigación y las políticas. Organización Panamericana de la Salud. 2005;14.

El primer episodio de la enfermedad por rotavirus es por lo general, más severo en bebés de 3 a 24 meses de edad.

Rotarix[®]
vacuna oral de origen humano contra rotavirus



Con sólo **dos dosis por vía oral**, ofrece protección temprana antes de alcanzar la edad de mayor riesgo¹⁻⁴



Mayor información a disposición en el Departamento Médico de **GlaxoSmithKline Uruguay S.A.**
Salto 1105, Montevideo, Uruguay, Teléfono 2419 8333, Fax 2418 8063. www.gsk.com