

També en aquest número:

La seguretat de la citiolona

pàg. 2

Efectes indesitjables de la nifedipina
descrits recentment

pàg. 4

L'hepatotoxicitat dels antiinflamatoris no esteroïdals: el cas del piroxicam

Entre els efectes indesitjables dels antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) s'hi troben les alteracions hepàtiques, ja sigui en forma d'augment lleu i transitori dels enzims hepàtics o bé de quadres ben establerts d'hepatitis citolítica, colestàsica o mixta i, fins i tot, quadres d'hepatitis crònica.

La freqüència d'hepatotoxicitat és molt baixa; entre tots els AINE els grups que semblen presentar una incidència més elevada són l'àcid acetilsalicílic, els derivats de l'àcid indolacètic i els seus anàlegs (indometacina, sulindac), els derivats de l'àcid propiònic (naproxè, ibuprofè), algunes pirazolones (fenilbutazona) i el diclofenac.^{1,3}

Cal recordar, però que alguns fàrmacs d'aquest grup com el benoxaprofè, l'ibufenac, el fenclofenac i el sudoxicam van haver de ser retirats del mercat degut al risc massa elevat d'hepatotoxicitat que el seu ús comportava.⁴

El piroxicam és un antiinflamatori no esteroïdal del grup dels oxicams. A Espanya es va comercialitzar a finals de 1980 i en l'actualitat es troba en cinc especialitats diferents.⁵

El seu perfil d'efectes indesitjables és similar al dels altres AINE, bé que el seu temps de vida mitjana prolongat (de 36 a 58 hores) podria donar lloc a problemes per acumulació en malalts especialment susceptibles (per exemple vells).

El piroxicam es considera un dels AINE més segurs pel que fa a l'hepatotoxicitat.⁶ Malgrat que s'han

descriu molt ocasionalment augment lleu i transitori de les transaminases i de la fosfatasa alcalina,^{7,8} només hi ha comptades referències a la literatura de quadres d'hepatitis.^{9,11} Per tant, de moment no s'han pogut establir el patró d'afectació hepàtica, el mecanisme de producció ni les característiques clíniques d'aquest efecte.

Hem rebut 5 notificacions d'hepatitis relacionades amb la ingesta de piroxicam: 3 procedents de Catalunya, 1 de la Comunitat Valenciana i una altra correspon a una publicació recensada pel centre de Navarra.¹² A la taula 1 se'n detallen les característiques.

Destaca el predomini del sexe femení –que, podria estar relacionat amb un consum d'AINE més elevat en aquest grup de població– i del patró de colestasi. Excepte el cas d'evolució mortal, els altres es van recuperar totalment, malgrat que el període de recuperació va ser llarg (de 12 dies a 3 mesos). En tres casos la serologia vírica va ser negativa i es varen descartar altres causes d'hepatitis; per als altres casos no es disposa d'aquestes dades. El període d'inducció o temps que va transcórrer entre l'inici del tractament i el començament del quadre (variable entre 2 i 6 setmanes) i l'absència en tots els casos de signes i símptomes d'hipersensibilitat, suggereixen un mecanisme de producció compatible amb idiosincràsia metabòlica o amb toxicitat directa.

La freqüència amb què els AINE produeixen toxicitat

Taula 1. Notificacions d'hepatitis associades a piroxicam

Edat/sexe	Dosi diària (mg)	Període d'inducció (dies)	Durada (dies)	Patró	Altres fàrmacs sospitosos
64/F	20 - 40	30	mortal (50)	hepatitis colestàsica i necrosi	isofluorà
72/F	20	-	12	hepatitis colestàsica	-
29/F ¹²	20	15	45	mixt	-
67/M	20	45	30	hepatitis colestàsica	-
74/F	20	30	90	hepatitis colestàsica	-

tat gastro-intestinal pot fer desviar l'atenció d'altres efectes indesitjables no tan freqüents o coneguts entre els quals es troben les alteracions hepàtiques.

La notificació de nous casos d'hepatitis relacionats amb la ingesta de piroxicam permetrà establir-ne millar les característiques, l'evolució clínica i la gravetat.

1. Lewis JH. *Clin Pharm* 1984; 3: 128-38.
2. Anònim. *Medical Letter* 1983; 25: 15-6.
3. Lewis JH, Zimmerman HJ. *Med Clin North Amer* 1989; 73: 775-92.
4. Prescott LF. *Med Toxicol* 1986; 1: 44-56.

5. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas* 1989. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 1989.
6. Biour M, Poupon R, Calmus Y, et al. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 56-7.
7. Sherlock S. *Rat Drug Ther* 1988; 22: 1-8.
8. Vrhovac B. A *Meyler's side effects of drugs*, 11^aed, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1989; 170-204.
9. Stricker BhCh, Spoelstra P. *Drug-induced hepatic injury*, vol 1, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1985; 70.
10. Lee SM, O'Brien CJ, Williams R, Whitaker S, Gould SR. *Br Med J* 1986; 293: 540-1.
11. Castot A, Netter P, Larrey D, et al. *Thérapie* 1988; 43: 229-33.
12. Rivero Puente A, Casas Fernández-Tejerina J, Uribarrena Echebarría R, et al. *Gaceta Médica de Bilbao* 1988; 85: 275-8.

Especialitats que contenen piroxicam: Doblextan®, Feldene®, Improntal®, Sasulen®, Vitaxicam®.

La seguretat de la citiolona

La citiolona està comercialitzada a Espanya com a mucolític. Segons referències publicades, també s'ha utilitzat com a hepatoprotector, sembla que amb un èxit escàs.¹

La seva eficàcia com a mucolític tampoc ha estat ben avaluada. Es basa en dades obtingudes «in vitro» segons les quals, mercès al seu grup tiol, seria capaç de disminuir la viscositat del moc.² Però, malgrat que s'ha descrit que la citiolona i els mucolítics en general modifiquen l'estructura i la viscositat de l'espuit, no s'ha demostrat que aquests fàrmacs produeixin una milloria consistent de la funció pulmonar.³ A més, la citiolona no és un placebo pur i no està desprovista de riscos.

A Espanya hi ha 15 especialitats farmacèutiques que contenen citiolona; en una d'elles aquesta és l'únic principi actiu; en la resta la citiolona està combinada sobretot amb antibiòtics i també amb altres fàrmacs com la teofil·lina.⁴

En un número anterior del «Butlletí Groc»⁵ advertíem del perill d'aparició de trastorns del gust (hipogèusia o agèusia) en malalts tractats amb aquest suposat mucolític. En aquells moments havíem rebut 10 notificacions de sospites d'efectes indesitjables de la citiolona; en 4 s'hi esmentaven trastorns del gust. En l'actualitat hem rebut un total de 30 notificacions, 21 de les quals han estat notificades a Catalunya i la resta a la Comunitat Valenciana (5

Taula 2. Reaccions adverses notificades a la citiolona

Cutànies	
angioedema	1
èczema	1
erupcions	10
erupció fixa pigmentària	1
pruïja	6
urticària	4
Digestives	
anorèxia	1
disfàgia	1
dispèpsia	1
nàusees	4
vòmits	1
Òrgans dels sentits	
hipogèusia o agèusia	7
Generals	
astènia	1
edema facial	1
edema periorbitari	1
febre	3
Altres	
al·lucinacions	1
artràlgies	1
broncoespasme	1
cefalea	1
depressió	1
inflamació lloc d'injecció	1
insomni	1
mareig	1
miàlgies	1
Total reaccions	53
Total notificacions	30

notificacions), Cantàbria (3) i Navarra (1). A la taula 2 es resumeixen les reaccions notificades.

Destaquen, pel seu interès, 9 de les notificacions rebudes (8 qualificades com de gravetat moderada i 1 de greu).

Un nen de gairebé 2 anys va presentar un broncoespasme greu el segon dia d'iniciar tractament amb 400-600 mg al dia per un quadre de tos i mucositats; la citiolona era l'únic fàrmac utilitzat. De fet, en dues ocasions anteriors i per a la mateixa simptomatologia, el pacient havia estat tractat amb citiolona i cada vegada va presentar dísnea que desapareixia en suspendre el tractament i després d'administrar corticoides.

Entre les reaccions de gravetat moderada, cal comentar 6 episodis de reaccions d'hipersensibilitat manifestats en forma d'edema periorbitari, angioedema, urticària, febre i altres símptomes. Quatre d'aquests pacients van haver de ser ingressats en un servei hospitalari d'urgències com a conseqüèn-

cia de la reacció. En 3 d'ells, la citiolona havia estat l'únic medicament utilitzat abans de l'aparició de la reacció, un altre pacient seguia tractament amb Mucorex ampicilina® (citolona + ampicil·lina), un altre prenia simultàniament amoxicil·lina i bromhexina i l'altre una especialitat que conté clorur amònic, difenhidramina, mentol i citrat sòdic (Benadryl expectorante®). De les altres dues notificacions de gravetat moderada, una es refereix a un quadre d'al·lucinacions visuals en una dona de 77 anys que va aparèixer al cap de tres dies de tractament d'una bronquitis amb aquest fàrmac; la malalta també prenia des de feia temps digoxina i amiodarona. L'altra és una dona de 65 anys tractada amb citiolona i fraccions ribosomals i de membrana de diverses bacteries (Ribomunyl®), per un quadre de rinofaringitis de repetició; al cap d'un setmana de tractament amb els dos medicaments, la pacient va presentar anorèxia, astènia, depressió, febre i insomni.

Atès que hi ha molt poca informació publicada sobre el perfil de toxicitat de la citiolona, malgrat que el nombre de notificacions és baix, la revisió de les mateixes posa de manifest que la citiolona no és un medicament desprovist d'efectes indesitjables —alguns d'ells de gravetat considerable—, a canvi d'un benefici nul. Amés, l'elevada freqüència de reaccions d'hipersensibilitat en malalts que, degut a la seva patologia de base, són susceptibles de ser tractats amb antibiòtics, dificulta establir la relació causal i pot provocar que el malalt sigui diagnosticat com a al·lèrgic a un dels antibiòtics ingerits si no es té en compte el possible paper causal de la citiolona.

1. Reynolds JEF. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*, 29^a ed. The Pharmaceutical Press. Lon-dres, 1989; 1.558.
2. Guasch S, Adrià MA, García S, et al. *Acta Ther* 1988; 14: 235-40.
3. Reynolds JEF. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*, 29^a ed. The Pharmaceutical Press. Lon-dres, 1988; 903.
4. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1989*. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 1989.
5. Anònim. Més placebos amb efectes indesitjables: citiolona i trastorns del gust. *Notificació Voluntària de Reaccions Adverses a Medicaments. Targeta Groga. Butlletí Informatiu* n° 11. Març-abril de 1987; 6-7.

Especialitats que contenen citiolona: Anginum®, Conterra®, Exapenil Mucolítico®, Hubergrip®, Juven Tos®, Muco Teolixin®, Mucorex®, Mucorex Ampicilina®, Mucorex Ciclin®, Neo Tetra Hubber®, Rectolmin Bronquial®, Sulquibron®, Tetra Hubber Balsámico®, Tosdetan®.

Efectes indesitjables de la nifedipina descrits recentment

La nifedipina, un bloquejador dels canals de calci, està comercialitzada des de fa temps. No obstant, continuem rebent notificacions d'efectes indesitjables nous o poc coneguts.

A la base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància hi ha 5 notificacions d'insomni (2 de Catalunya, 2 de Navarra i 1 de la Comunitat Valenciana) relacionades amb l'ús de nifedipina –en 4

ocasions amb la forma retard–, utilitzada en els cinc casos com a antihipertensiu. A la taula 3 s'hi indiquen les característiques principals d'aquests episodis. Cap d'aquests malalts prenia altres fàrmacs susceptibles de produir insomni.

La desaparició de la simptomatologia en retirar la nifedipina o disminuir-ne la dosi la implica com a possible factor causal.

Taula 3. Episodis d'insomni associats a l'ús de nifedipina

Edat/sexe	Dosi diària (mg)	Període d'inducció (dies)	Desapareix en retirar	Altres manifestacions
81/F	40	1	Sí ^a	
66/M	40	2	Sí ^a	edema EEII, rubefacció, parestèsies
55/M	20	1	?	
40/M	30	1	sí	cefalea, mareig, fotòpsia
66/M	40	1	sí	edema EEII

^a Va desaparèixer en disminuir-ne la dosi.

Especialitats que contenen nifedipina: Adalat®, Cordilan®, Dilcor®, Nifedipina Salvat®.

ISSN 0214-1922 DLB: 20.962-88

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.000 ptes; estranger 10 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.