

## También en este número:

La seguridad de la citiolona

pág. 2

Efectos indeseables de la nifedipina  
descritos recientemente

pág. 4

## La hepatotoxicidad de los antiinflamatorios no esteroides: el caso del piroxicam

Entre los efectos indeseables de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) se encuentran las alteraciones hepáticas, bien sea en forma de aumentos leves y transitorios de los enzimas hepáticos, o en forma de cuadros bien establecidos de hepatitis citolítica, colestásica o mixta e, incluso, cuadros de hepatitis crónica.

La frecuencia de hepatotoxicidad de los AINE es muy baja; los que parecen presentar una incidencia más elevada son el ácido acetilsalicílico, los derivados del ácido indolacético y sus análogos (indometacina, sulindac), los derivados del ácido propiónico (naproxeno, ibuprofeno), algunas pirazolonas (fenilbutazona) y el diclofenac.<sup>1,3</sup>

Sin embargo, es preciso recordar que algunos fármacos de este grupo como el benoxaprofeno, el ibufenac, el fenclofenac y el sudoxicam tuvieron que retirarse del mercado debido a que presentaban un riesgo demasiado elevado de hepatotoxicidad.<sup>4</sup>

El piroxicam es un antiinflamatorio no esteroide del grupo de los oxicams. En España se comercializó a finales de 1980 y actualmente se encuentra en cinco especialidades distintas.<sup>5</sup>

Su perfil de efectos indeseables es similar al de los otros AINE, aunque su tiempo de vida media prolongado (de 36 a 58 horas) podría dar lugar a problemas por acumulación en enfermos especialmente susceptibles (por ejemplo ancianos).

El piroxicam se considera uno de los AINE más

seguros en lo que se refiere a la hepatotoxicidad.<sup>6</sup> A pesar de que se han descrito muy ocasionalmente aumentos leves y transitorios de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina,<sup>7,8</sup> en la literatura solamente existen contadas referencias de cuadros de hepatitis.<sup>9,11</sup> Por tanto de momento no se han podido establecer ni el patrón de afectación hepática, ni el mecanismo de producción, ni las características clínicas de este efecto.

Hemos recibido cinco notificaciones de hepatitis relacionadas con la ingesta de piroxicam: 3 procedentes de Cataluña, 1 de la Comunidad Valenciana y otra corresponde a una publicación recensada por el centro de Navarra.<sup>12</sup> En la tabla 1 se detallan las características.

Destaca el predominio del sexo femenino —que, podría estar relacionado con un consumo más elevado de AINE en este grupo de población— y del patrón de colestasis. Excepto el caso de evolución mortal, los demás se recuperaron totalmente, a pesar de que el período de recuperación fue largo (de 12 días a 3 meses). En tres casos la serología vírica fue negativa y se descartaron otras causas de hepatitis; en los demás casos no se dispone de estos datos. El período de inducción o tiempo que transcurrió entre el inicio del tratamiento y el inicio del cuadro (variable entre 2 y 6 semanas) y la ausencia de signos y síntomas de hipersensibilidad en todos los casos, sugieren un mecanismo de producción compatible con la idiosincrasia metabólica o con la toxicidad directa.

**Tabla 1. Notificaciones de hepatitis asociadas a piroxicam**

Edad/sexo	Dosis diaria (mg)	Período de inducción (días)	Duración (días)	Patrón	Otros fármacos sospechosos
64/F	20 - 40	30	mortal (50)	hepatitis colestásica y necrosis	isofluorano
72/F	20	-	12	hepatitis colestásica	-
29/F <sup>12</sup>	20	15	45	mixto	-
67/M	20	45	30	hepatitis colestásica	-
74/F	20	30	90	hepatitis colestásica	-

La frecuencia con la que los AINE producen toxicidad gastrointestinal puede desviar la atención de otros efectos indeseables no tan frecuentes o conocidos, entre los que se encuentran todas las alteraciones hepáticas.

La notificación de nuevos casos de hepatitis relacionados con la ingesta de piroxicam permitirá establecer mejor sus características, evolución clínica y la gravedad.

1. Lewis JH. *Clin Pharm* 1984; 3: 128-38.
2. Anónimo. *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. En *Meyler's side effects of drugs*, 11ªed, dir por MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1989; 170-204.
9. Stricker BhCh, Spoelstra P. *Drug-induced hepatic injury*, vol 1, dir por 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.

Especialidades que contienen piroxicam: Doblextan®, Feldene®, Improntal®, Sasulen®, Vitaxcam®.

## La seguridad de la citiolona

En España la citiolona está comercializada como mucolítico. Según las referencias publicadas, también se ha utilizado como hepatoprotector, aunque con un éxito escaso.<sup>1</sup>

Su eficacia como mucolítico no ha sido bien evaluada. Se basa en datos obtenidos «in vitro» según los cuales, gracias a su grupo tiol, sería capaz de disminuir la viscosidad del moco.<sup>2</sup> Sin embargo, a pesar de haberse descrito que la citiolona y los mucolíticos en general modifican la estructura y la viscosidad del esputo, no se ha demostrado que estos fármacos produzcan una mejoría consistente de la función pulmonar.<sup>3</sup> Además, la citiolona no es un placebo puro y no está desprovista de riesgos.

En España existen 15 especialidades farmacéuticas que contienen citiolona; en una de ellas ésta es el único principio activo; en el resto la citiolona está combinada sobre todo con antibióticos y también con otros fármacos como la teofilina.<sup>4</sup>

En un número anterior del «Butlletí Groc»<sup>5</sup> advertíamos del peligro de aparición de trastornos del gusto (hipogeusia o ageusia) en enfermos tratados con este supuesto mucolítico. En aquel momento habíamos recibido 10 notificaciones de sospechas de efectos indeseables de la citiolona; en 4 de ellas se citaban los trastornos del gusto. Hasta el momento hemos recibido 30 notificaciones; 21 se han notificado en Cataluña y el resto en la Comunidad

**Tabla 2. Reacciones adversas notificadas a la citiolona**

Cutáneas	
angioedema	1
eccema	1
erupciones	10
erupción fija pigmentaria	1
prurito	6
urticaria	4
Digestivas	
anorexia	1
disfagia	1
dispepsia	1
náuseas	4
vómitos	1
Órganos de los sentidos	
hipogeusia o ageusia	7
Generales	
astenia	1
edema facial	1
edema periorbitario	1
fiebre	3
Otras	
alucinaciones	1
artralgias	1
broncoespasmo	1
cefalea	1
depresión	1
inflamación punto de inyección	1
insomnio	1
mareo	1
mialgias	1
Total reacciones	53
Total notificaciones	30

Valenciana (5 notificaciones), Cantabria (3) y Navarra (1). En la tabla 2 se resumen las reacciones notificadas.

Por su interés, destacan 9 de las notificaciones recibidas (8 se consideraron de gravedad moderada y 1 grave).

Un niño de casi 2 años presentó un broncoespasmo grave el segundo día después de iniciar el tratamiento con 400-600 mg al día por un cuadro de tos y mucosidad; la citiolona era el único fármaco utilizado. En realidad, en dos ocasiones anteriores y por la misma sintomatología, se había tratado al paciente con citiolona y cada vez presentó disnea que desapareció al suspender el tratamiento y tras la administración de corticoides.

Entre las reacciones de gravedad moderada cabe comentar 6 episodios de reacciones de hipersensibilidad manifestados en forma de edema periorbitario, angioedema, urticaria, fiebre, etc. Cuatro de estos pacientes tuvieron que ingresar en un

servicio hospitalario de urgencias como consecuencia de la reacción. En 3 de ellos la citiolona fue el único medicamento utilizado antes de que apareciera la reacción, otro paciente seguía tratamiento con Mucorex ampicilina® (citolona + ampicilina), otro tomaba simultáneamente amoxicilina y bromhexina y el último una especialidad que contiene cloruro amónico, difenhidramina, mentol y citrato sódico (Benadryl expectorante®). De las dos notificaciones restantes de gravedad moderada, una se refiere a un cuadro de alucinaciones visuales en una mujer de 77 años que apareció tres días después de iniciar el tratamiento de una bronquitis con este fármaco; la enferma también tomaba digoxina y amiodarona desde hacía tiempo. La otra se refiere a una mujer de 65 años tratada con citiolona y fracciones ribosomales y de membrana de diversas bacterias (Ribomunyl®), por un cuadro de rinofaringitis de repetición; al cabo de un semana de tratamiento con ambos medicamentos, la paciente presentó anorexia, astenia, depresión, fiebre e insomnio.

Puesto que se ha publicado muy poca información sobre el perfil de toxicidad de la citiolona, a pesar de que el número de notificaciones es bajo, su revisión pone de manifiesto que la citiolona no es un medicamento desprovisto de efectos indeseables –algunos de ellos, de gravedad considerable–, a cambio de proporcionar un beneficio nulo. Además, la elevada frecuencia de reacciones de hipersensibilidad en enfermos que, debido a su patología de base, son susceptibles de recibir un tratamiento con antibióticos, dificulta el establecimiento de la relación causal y puede provocar que el enfermo se diagnostique como alérgico a uno de los antibióticos ingeridos si no se tiene en cuenta el posible papel causal de la citiolona.

1. Reynolds JEF. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*, 29ª ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 1989; 1.558.
2. Guasch S, Adriá MA, García S, et al. *Acta Ther* 1988; 14: 235-40.
3. Reynolds JEF. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*, 29ª ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 1988; 903.
4. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1989*. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 1989.
5. Anónimo. Más placebos con efectos indeseables: citiolona y trastornos del gusto. *Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos. Tarjeta Amarilla. Boletín Informativo nº 11*. Marzo-abril de 1987; 6-7.

Especialidades que contienen 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®.

# Efectos indeseables de la nifedipina descritos recientemente

La nifedipina, un bloqueador de los canales del calcio, está comercializada desde hace tiempo. Sin embargo, seguimos recibiendo notificaciones de efectos indeseables nuevos o poco conocidos.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia hay 5 notificaciones de insomnio (2 de Cataluña, 2 de Navarra y 1 de la Comunidad Valenciana) relacionadas con el uso de nifedipina,

en 4 ocasiones con su forma retard, en los cinco casos se utilizó como antihipertensivo. En la tabla 3 se indican las características principales de estos episodios. Ninguno de los enfermos tomaba otros fármacos susceptibles de producir insomnio.

La desaparición de la sintomatología al retirar el fármaco o disminuir su dosis lo implica como factor causal.

**Tabla 3. Episodios de insomnio asociados al uso de nifedipina**

Edad/sexo	Dosis diaria (mg)	Período de inducción (días)	Desaparece al retirar	Otras manifestaciones
81/F	40	1	sí <sup>a</sup>	
66/M	40	2	sí <sup>a</sup>	edema EEII, rubefacción, parestesias
55/M	20	1	?	
40/M	30	1	sí	cefalea, mareo, fotopsia
66/M	40	1	sí	edema EEII

<sup>a</sup> Desapareció al disminuir la dosis.

Especialidades que contienen nifedipina: Adalat®, Cordilan®, Dilcor®, Nifedipina Salvat®.

ISSN 0214-1930

DLB: 20.962-88

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicadas en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.000 ptas; extranjero 10 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.