



## *I segnali di Farmacovigilanza – I semestre Anno 2012*

*Data di pubblicazione  
Febbraio 2013*

### **Cortisonici e singhiozzo**

#### **Introduzione**

I corticosteroidi sono farmaci utilizzati nel trattamento di una vastissima gamma di patologie e la loro tossicità è prevalentemente associata all'utilizzo a lungo termine, anche se dopo un trattamento di breve durata possono manifestarsi reazioni avverse come ad esempio singhiozzo intrattabile.

Il singhiozzo è un fenomeno clinico causato da un' involontaria e brusca contrazione del diaframma, che causa un'improvvisa ispirazione accompagnata da un chiusura variabilmente udibile della glottide<sup>1</sup>. Il suono risultante di queste azioni involontarie supporta l'origine del termine "singhiozzo".<sup>2</sup>

I casi di singhiozzo irrisolti nell'arco delle 24 ore sono rari e possono indicare una grave malattia; essi possono anche produrre effetti deleteri come deiscenza postoperatoria della ferita o infezioni, stanchezza, disidratazione, perdita di peso, e, in casi estremi, morte.<sup>3</sup>

#### **I dati della segnalazione**

Al 30/06/2012, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) conteneva 15 schede di segnalazione in cui i cortisonici erano riportati come farmaci sospetti nel causare il singhiozzo. Tra queste 6 schede riguardavano il betametasone, 7 il desametasone, una il prednisone e una il beclometasone. Solo nell'anno 2012 due nuovi casi per betametasone e uno per desametasone sono stati inseriti in RNF. Per la maggior parte dei pazienti la reazione avversa era insorta nell'arco delle 24 ore dopo la somministrazione del farmaco. L'età di circa il 71% dei soggetti coinvolti era compresa tra 21 e 48 anni. L'unico termine ricorrente nelle segnalazioni era singhiozzo o singhiozzo intrattabile, laddove era segnalato solo singhiozzo era poi sempre presente un commento del segnalatore che lo definiva come incoercibile. La reazione era indicata come grave in 3 schede; in 2 casi si era resa necessaria l'ospedalizzazione del paziente. Nella maggior parte dei casi i cortisonici erano assunti per il trattamento di

affezioni acute quali dolore dorsale, dolore articolare, sciatica. Nel 80% dei casi si era osservata una risoluzione completa entro pochi giorni dall'insorgenza dei sintomi grazie alla somministrazione di farmaci quali clorpromazina, metoclopramide, promazina, esomeprazolo. In 10 casi si era registrato un dechallenge positivo e in 2 casi un rechallenge positivo. La quasi totalità dei casi era riferita all'uso orale ed intramuscolare dei cortisonici.

Numero schede	Età media dei pazienti	% maschi	% casi in cui la reazione è insorta entro 3 giorni di trattamento	% somministrazione intramuscolare
6 betametasone 7desametasone 1 prednisone 1 beclometasone	48 anni	93	80	60

### **Altre fonti di informazioni**

Nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali a base di corticosteroidi non viene descritta la possibilità, seppur con frequenza non nota, di comparsa di singhiozzo, incluse le forme intrattabili.

In Micromedex, è riportato il caso di un uomo di 59 anni che sviluppava il singhiozzo nell'arco di 12 ore dopo una dose intramuscolo di 40 mg di desametasone e altri 3 casi di pazienti in cui la reazione insorgeva dopo somministrazione di una dose del farmaco compresa tra 8 e 136 mg /die. L'insorgenza della reazione nei 3 case report variava da pochi minuti a 12 ore dopo l'ultima somministrazione da desametasone<sup>4</sup>.

In banca dati OMS sono presenti 280 casi da singhiozzo dovuto a corticosteroidi, nella maggior parte dei quali la via di somministrazione del farmaco è intramuscolare. In dettaglio il numero di segnalazioni presenti in VigiBase per ogni principio attivo segnalato come sospetto:

Desametasone	136	Prednisolone	19	Idrocortisone	5	Budesonide	1
Betametasone e sali	57	Prednisone	15	Parametasone	3	Beclometasone	1
Metilprednisolone	39	Triamcinolone	9	Cortisone	2	Cortivazol	1

### **Perché accade**

Le cause più comuni di singhiozzo patologico sintomatico sono le malattie neurologiche, sia a carico del sistema nervoso centrale (proliferative, angiogeniche, malattie infiammatorie), sia del sistema nervoso periferico: l'irritazione del nervo frenico (malattie proliferative, gozzo) e del nervo vago (malattie otolaringoiatriche, meningiti, patologie a carico del sistema gastrointestinale, pancreatite, enterite). L'irritazione del nervo vago con successivo insorgere di singhiozzo potrebbe essere causato anche da disturbi del torace (lesioni, interventi chirurgici) e malattie cardiache (infarto del miocardio).<sup>5</sup> La fisiopatologia del singhiozzo intrattabile rimane da chiarire, ma si ritiene che essa coinvolga cause organiche, farmaco-indotte e /o psicologiche<sup>2</sup>. Farmaci identificati come causa di singhiozzo intrattabile includono neurolettici, sulfamidici, desametasone, clordiazepossido, metildopa, diazepam e barbiturici a breve emivita.<sup>2</sup>

### **Come comportarsi**

A causa dell' insorgenza relativamente rara di singhiozzo intrattabile, la maggior parte dei casi documentati sono segnalazioni di casi singoli o studi di casi retrospettivi. Se il singhiozzo intrattabile risulta resistente alle tecniche non farmacologiche, il trattamento ritenuto migliore fino ad oggi supporta l'uso di clorpromazina da 25 a 50 mg somministrati per via endovenosa, con una seconda dose entro 2 a 4 ore per via endovenosa o intramuscolare. Il paziente deve essere monitorato attentamente per gli effetti indesiderati anticolinergici, in particolare sedazione. Se con clorpromazina non si riesce a controllare la reazione avversa, si possono considerare nifedipina, metoclopramide, baclofene, o acido valproico. L'eziologia di fondo dovrebbe essere sempre approfondita<sup>4</sup>.

### **Per saperne di più**

1. Yao-Min Hung, MD, Michael A. Miller, MD, and Manish M. Patel. Persistent Hiccups Associated With Intravenous Corticosteroid Therapy RHEUMATOLOGY Volume 9, Number 5 October 2003 (306-309)
2. Friedman NL: Hiccups: a treatment review. Pharmacotherapy 1996; 16(6):986-995.
3. Howard RS. Persistent hiccups. BMJ. 1992 Nov 21;305(6864):1237-8.
4. [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com)
5. Krysiak W, Szabowski S, Stepień M, Krzywkowska K, Krzywkowski A, Marciniak P. Hiccups as a myocardial ischemia symptom. Pol Arch Med Wewn. 2008 Mar;118(3):148-51.