

## BOLETÍN DE TERAPÉUTICA

Boletín 41: Octubre 2008

Vol. 5– N ° 4

### SUMARIO.

#### 1. A propósito de una consulta terapéutica: alteraciones del gusto inducidas por fármacos

### ALTERACIONES DEL GUSTO INDUCIDAS POR FÁRMACOS

#### Consulta:

Mujer de 58 años que tras dos meses de tratamiento con metronidazol por lesión cutánea presenta disgeusia. La disgeusia persiste un mes después de la retirada del metronidazol. Se consulta sobre la posibilidad de que la disgeusia sea secundaria al metronidazol y sobre las posibilidades de tratamiento.

La fisiología del gusto es complicada ya que, además de la información recogida por los receptores especializados localizados en las células del gusto de la cavidad bucal, también contribuyen a los sabores el olor y la textura de los alimentos [1,2].

Los receptores especializados se localizan en las papilas gustativas de los laterales y de la zona posterior de la lengua, pero también en la epiglotis, en el paladar, en la laringe y en el esófago. Los impulsos nerviosos que conducen la sensación del gusto siguen el trayecto del nervio glosio-faríngeo y del vago. El gusto y el olfato están íntimamente ligados y sus proyecciones corticales se superponen [1,2].

Las alteraciones del gusto pueden ser cuantitativas o cualitativas.

- Las **cuantitativas** (hipogeusia y ageusia) corresponden a una mayor o menor incapacidad para detectar sabores. Además pueden ser parciales (sensibilidad alterada para sabores concretos)[1-3].
- Las **cualitativas** corresponden a un gusto alterado (disgeusia). La disgeusia es la percepción de un sabor inesperado y habitualmente desagradable con la comida [1-3].

Las alteraciones del gusto pueden deberse a interferencia en el acceso de las sustancias a los receptores celulares de las papilas, a disfunción de los receptores, o a daño en el trayecto de los nervios[1-3].

Entre los múltiples factores que pueden producir alteraciones del gusto se encuentran: infecciones del tracto respiratorio alto; diferentes condiciones bucales

como la boca seca, las infecciones bacterianas, fúngicas o víricas; las estomatitis; el tabaco; algunos desórdenes nutricionales y metabólicos (hipotiroidismo y diabetes); la radioterapia; alteraciones del SNC o renal; el cáncer y los fármacos [1-4].

#### I. ALTERACIONES DEL GUSTO INDUCIDAS POR FÁRMACOS

En la práctica clínica, la causa más frecuente de alteraciones del gusto son los fármacos, hasta el punto, de que algunos autores recomiendan que cuando se detecta una alteración del gusto (especialmente en pacientes ancianos), se considere como primera posibilidad a descartar que el responsable sea un fármaco [1]. No obstante, el diagnóstico es de exclusión, tras descartar otros posibles factores responsables.

Los fármacos pueden alterar el gusto por múltiples mecanismos. Pueden hacerlo tras la ingesta inicial o cuando son secretados en la saliva. Algunos de estos mecanismos son [2-4]:

- Los fármacos que producen xerostomía (boca seca, causada en ocasiones por los antidepresivos y por otros fármacos con propiedades anticolinérgicas), reducen la cantidad de saliva que transporta las sustancias a las papilas gustativas.
- Los fármacos pueden pasar de la sangre a las células gustativas e incluso afectar el recambio de estas células.
- Los fármacos que causan un efecto negativo sobre los canales del calcio también pueden afectar el impulso del gusto.
- La deficiencia de zinc también se ha relacionado con alteraciones del gusto y muchos fármacos son quelantes del zinc en el cuerpo. Un informe estimó que más de la mitad de los pacientes con alteraciones del gusto inducidas por fármacos tenían niveles séricos reducidos de zinc [2-4].

En la Tabla 1 se muestra un listado de fármacos implicados en alteraciones del gusto. Los que tienen asterisco son aquellas que se han relacionado con un posible déficit de zinc [4]

A veces, es difícil distinguir entre fármacos que dejan un duradero y mal sabor en la boca tras su ingesta y aquellos que alteran los mecanismos del gusto [4].

En general, las alteraciones del gusto inducidas por fármacos presentan un comienzo gradual, son dosis-dependientes y se resuelven tras retirar la medicación. Sin embargo en casos concretos, la alteración puede persistir durante semanas a meses tras la retirada. En el caso de los IECAs la alteración puede convertirse en permanente [1-4].

**Tabla 1. Fármacos que producen alteraciones del gusto. Modificado de [4].**

<b>Alteración del gusto</b>	<b>Fármaco</b>
<b>Ageusia/hipogesia</b>	Inhibidores de ECA* (1%-5%), amfotericina B, ampicilina (5%), aspirina* (1%), bleomicina (10%), captopril* (1%-20%), carboplatino, cimetidina, cisplatino*, clopidogrel, colchicina, ciclobenzaprina (1%-3%), citarabina, didanosina (1%-10%), interleukin-2 (5%-6%), levodopa*(20%-40%), lincomicina, anestésicos locales, losartan, lovastatina, metformina* (3%), methimazol* (6%-38%), MTX (0.5%-3%), methyl dopa, metoclopramida*, metronidazol* (12%), nifedipino (9%), opioides, penicilamina* (12%-35%), penicilina procaína (15%),
<b>Disgeúsia</b>	
Amargo	Acetazolamida, amfetaminas, aspirina* (1%), carbamazepina (<1%), claritromicina, 5-fluorouracilo (1%-2%), nitrato de isosorbide(<1%), lamotrigina, levodopa* (20%-40%), metolazona (<2%), procainamida (3%-4%), risperidona (<1%), sulindac* (<1%)
Metálico	Allopurinol, amfotericina B, beta-lactámicos, toxina botulínica, bupivacaína, captopril* (9%), ceftriaxona, disulfiram* (0.1%-1%), eprosartan, etambutol*, flurazepam, sales de oro*, interferon-gamma, yodo, levofloxacino, litio(<1%), losartan, metformina* (3%), metocarbamol (<5%), methyl dopa*, metronidazol (12%), nifedipino (6%), penicilamina*, pentamidina (32%-72%), penicilina procaína, propafenona, sulfasalazina, sulindac* (<1%), terbinafina, tetraciclina,* vitamina D, zopiclona
Salado	Captopril* (4.5%), dipiridamol, lamotrigina, litio(<1%), nifedipino (3%), sulfisoxazol
Acido	Benzocaína
Dulce	Acetazolamida, captopril* (2%), 5-fluorouracilo*, furosemida*, nifedipina (2%), sulfasalazina
No especificado	Acetazolamida (12%-100), didanosina (1%-10%), foscarnet (1%-5%), sales de oro* (12%), granisetron (2%), idoxuridina (6%), interferon-alfa (1%-13%), metimazol* (20%-38%), paroxetina (2.4%), penicilamina* (12%-35%), zidovudina (5%)
<b>Alteraciones olfatorias</b>	Inhibidores de ECA, amiodarona, amoxicilina, amfetaminas, beta-bloqueantes, bromocriptina, calcio antagonistas, chlorhexidina, colestiramina, cimetidina, cocaína, corticosteroides, decongestionantes, doxiciclina, flurbiprofen, gemfibrozilo, gentamicina, corticosteroides inhalados, interferon-alfa, interleukin-2, isotretinoína, levodopa, metimazol, MTX, pentamidina, propiltiuracilo, prometazina, quinolonas, escopolamina, estatinas, estreptomina, sumatriptan, terbinafina.

Un análisis de la base de datos del sistema de farmacovigilancia francés, publicado en 2001, recogió 305 casos de alteraciones del gusto inducidas por fármacos [5]. Los pacientes tenían una media de edad de 54,4 años y el 58% eran mujeres. Las alteraciones principales fueron ageusia (55%) y disgeusia (41%).

En un 60% de los pacientes la evolución clínica fue favorable, incluso en un 5% que mantuvo el tratamiento y en los que la alteración se resolvió

espontáneamente. En un 24% de los casos la alteración no mejoró con el tiempo, incluso aunque el 62% de estos pacientes dejó de tomar el medicamento. En el 16% restante no pudieron obtenerse datos de la evolución del cuadro [5].

Los fármacos más frecuentemente implicados fueron: los IECAs (15%), la terbinafina (10%), zopiclona (6%), penicilamina (6%), antifúngicos

imidazólicos (4%), quinolonas (4%), macrólidos (4%), carbimazol (3%) y antagonistas del calcio (3%).

## **II. FARMACOS UTILIZADOS EN CARDIOLOGÍA: IECAs y ANTAGONISTAS DEL CALCIO**

La capacidad del captopril para producir alteraciones del gusto es bien conocida. Se ha descrito ageusia temporal con pérdida del sentido del gusto reversible o sabor persistente metálico o salado. También se ha descrito incremento / pérdida de la capacidad de discriminar sabores dulces. La incidencia es del 2-4% de los pacientes tratados. Se ha sugerido que esta disgeusia no responde al tratamiento con zinc oral [6].

Las alteraciones ocurren en los tres primeros meses de tratamiento y suelen ser autolimitadas (incluso aunque no se retire el captopril) y reversibles. Parecen ser dosis-dependientes, describiéndose la mayor incidencia con dosis altas por encima de 150 mg/día. La vuelta a la normalidad ocurre en torno a los dos meses del inicio del cuadro, independientemente de la retirada, el mantenimiento e incluso el incremento de la dosis de captopril [6].

Otros IECAs como el enalapril producen estas alteraciones muy raramente.

En cuanto a los antagonistas de la angiotensina II, el sistema holandés de farmacovigilancia comunicó al fabricante 11 casos de disgeusia y un caso de ageusia por losartán [7]. Los síntomas comenzaron entre 1 semana y tres meses y se resolvieron sin secuelas entre 1 y 3 semanas después de la retirada. Los IECAs, utilizados antes y después de la disgeusia inducida por losartán, no la produjeron, lo que sugiere que no comparten el mismo mecanismo en la inducción de la alteración del gusto [7].

## **III. FARMACOS UTILIZADOS EN ONCOLOGÍA**

En junio de 2006, el Instituto Nacional del Cáncer francés publicó los resultados de un estudio de vigilancia y seguimiento de dificultades de alimentación entre pacientes con cáncer que recibían quimioterapia [8]. Los pacientes se reclutaron en 205 hospitales franceses. Un total de 1843 pacientes fueron capaces de responder a la encuesta telefónicamente, entre marzo y junio de 2006; todos por encima de los 18 años y 2/3 eran mujeres. Los pacientes habían recibido al menos 2 sesiones de quimioterapia en los dos meses previos, y no se habían sometido a cirugía gastro-intestinal ni a radioterapia en los 6 meses previos a la encuesta [8].

Los resultados de la encuesta fueron muy ilustrativos. En lo referente a las alteraciones del gusto,

la mitad de los pacientes refirió cambios en su sentido del gusto, y el 28% admitió que el cambio era muy intenso. En el 37% tenían “embotado” el sentido del gusto y en el 7% se había exacerbado. Los pacientes que habían estado en tratamiento menos de 3 meses informaron de un menor número de alteraciones que la media para la población en seguimiento. Dos tercios de los pacientes con alteraciones del gusto lo asociaron también a una disminución del apetito [8].

Casi la mitad de los pacientes refería un mal sabor persistente en la boca que con frecuencia era amargo (18%) o metálico (14%). Casi la mitad de los pacientes evitaban sustancias con sabores ácidos y el 41% evitaban sabores amargos [8].

Entre los fármacos implicados destacaban: alemtuzumab, bortezomib, carmustina, doxorubicina, cisplatino, metotrexato, oxaliplatino, imatinib y sunitinib.

## **IV. FARMACOS UTILIZADOS EN REUMATOLOGÍA Y OTROS FARMACOS**

Alrededor de un cuarto de los pacientes tratados con D-penicilamina desarrollan alteraciones del gusto (hasta la mitad de los pacientes tratados con dosis superiores a 900 mg/día) [1]. Aparecen en los primeros meses de tratamiento y se resuelven en unas pocas semanas incluso si se continúa con el tratamiento.

Los pacientes en tratamiento con sulfasalacina por colitis ulcerosa o por artritis reumatoide se quejan a veces de sabor metálico [1].

Los inmunosupresores como la azatioprina y la ciclosporina también se han asociado a alteraciones del gusto especialmente en caso de sobredosis [1].

Por último varios fármacos utilizados en alteraciones del metabolismo fosfocálcico y en el tratamiento de la osteoporosis pueden producir alteraciones del gusto; así la administración endovenosa de etidronato en la enfermedad de Paget, osteoporosis e hipercalcemia puede producir una pérdida del gusto hasta en el 50% de los pacientes [9]. La alteración suele iniciarse con la 1ª o 2ª administración, persiste 4-8 h y se resuelve en la mayoría de los casos. El etidronato oral también puede producir cuadros similares pero con menos frecuencia (alrededor del 4% de los pacientes). El mecanismo no está claro, pero no parece estar relacionado con la quelación de metales [9].

## **V. ANTIBIÓTICOS**

Entre los antibióticos relacionados con alteraciones del gusto se encuentran los macrólidos, el aztreonam, el linezolid, la clindamicina o las quinolonas, [1,4].

En el caso de nuestra consulta, la disgeusia por metronidazol varía según las series, pero se sitúa en torno al 12% [4]. Además, presenta una relación directa con la dosis utilizada y el tiempo de dosificación. Aunque en general desaparece tras la retirada del fármaco, puede durar semanas y meses y ocasionalmente puede ser permanente [4].

Se proponen dos mecanismos: por alteración de la calidad de la saliva o por alteración de los receptores gustativos, siendo este segundo mecanismo el más plausible.

Las opciones de tratamiento sugeridas por algunos autores, poco contrastadas en estudios fiables, son:

1. La terapia con zinc (25-100 mg de zinc elemental) durante varias semanas, según respuesta terapéutica [4].
2. La terapia con ácido alfa-lipoico, un antioxidante con poca experiencia de uso, que parece haberse probado con éxito en el síndrome de ardor bucal al que también se asocian alteraciones del gusto [10].

## VI. POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES DEL GUSTO

El tratamiento de las alteraciones del gusto inducidas por fármacos depende de la causa y del tipo de alteración.

La xerostomía puede manejarse con el uso de preparados de saliva artificial o con pilocarpina oral. Las técnicas de mascado de chicles impregnados con sustancias ácidas o el mismo zumo de limón pueden ayudar en la xerostomía y en la disgeusia [2,4].

El zinc parece eficaz en el tratamiento de aquellas alteraciones del gusto asociadas a un déficit de zinc, pero la evidencia disponible parece insuficiente para determinar su eficacia en situaciones en las que no se objetivan bajas concentraciones séricas de zinc [2,4,11].

En el estudio de Sakai et al. (2002), el picolinato de zinc mejoró significativamente algunas medidas

objetivas del gusto cuando se comparó con placebo tanto en pacientes con deficiencias de zinc como en aquellos con alteraciones idiopáticas del gusto (y concentraciones normales de zinc). No se encontraron diferencias en las medidas subjetivas del gusto [12].

Un estudio posterior también encontró que la administración de gluconato de zinc oral [140 mg/día, alrededor de 20 mg de zinc] logró un beneficio significativo en la disgeusia idiopática [13]. La crítica al uso rutinario de zinc, se recoge en un estudio en el que el 94% de los pacientes con alteraciones quimiosensoriales tratados con zinc no respondieron a esta terapia [2,4].

Algunas alteraciones inducidas por fármacos pueden responder a la reducción de la dosis del fármaco o a la sustitución del fármaco por otro del mismo grupo, como en el caso de la sustitución del captopril por enalapril ya comentado.

### Bibliografía

1. Drug-induced taste disorders. *Prescrire International*. 2008; 17(97): 197-9.
2. Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacother* 1997; 17:482-96.
3. Tomita H, Yoshikawa T. Drug-related taste disturbances. *Acta Otolaryngol* 2002; 546:116-21
4. Giudice M. Taste disturbances linked to drug use. *CPJ/RPC* 2006; 139:70-3.
5. Drug-related taste disturbances. *Prescrire International* 2003; 12(66):141.
6. Product Information: CAPOTEN(R) oral tablets, captopril oral tablets. Par Pharmaceutical, Spring Valley, NY, 2003
7. Schlienger RG, Saxer M, & Haefeli WE: Reversible ageusia associated with losartan (letter). *Lancet* 1996; 347:471-2 .
8. Cancer chemotherapy: sometimes takes the pleasure out of eating. *Prescrire International* 2008; 17(96): 159-60.
9. Jones PBB, McCloskey EV, & Kanis JA: Transient taste-loss during treatment with etidronate. *Lancet* 1987; 2:637.
10. Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Intervenciones para el tratamiento del síndrome del ardor bucal. *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Última revisión Noviembre 2004
11. Heyneman CA. Zinc deficiency and taste disorders. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 186-7.
12. Sakai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of zinc picolinate for taste disorders. *Acta Otolaryngol* 2002; (suppl 546): 129-33.
13. Heckmann SM, et al. Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia-a randomized clinical trial. *J Dent Res* 2005;84:35-8.

**Consultas terapéuticas: Servicio de Farmacología Clínica (Urgentes en el teléfono 942 – 20 33 73 ó 73 373. No urgentes a través del sistema de pases de interconsultas electrónicas)**

Coordinadora del Boletín: Dra. Blanca Sánchez (Tel: 73 373, e-mail: [bsanchez@humv.es](mailto:bsanchez@humv.es)) Comité de Redacción del Boletín: Dr: Javier Adín, Dr. Juan A. Armijo, Dra. M<sup>a</sup> Angeles de Cos, Dra. Africa Mediavilla y Dra. Blanca Sánchez del Servicio de Farmacología Clínica.