

# Boletín Informativo

Nº19

**Intoxicación por regaliz | Datos de actividad | Tocilizumab - psoriasis**

## Intoxicación por regaliz

### Un caso de hipokaliemia e hipertensión refractarias al tratamiento.

El regaliz es una planta cuya raíz es utilizada por su sabor y como medicamento. Su nombre botánico procede de la voz griega glykyrrhiza, que significa "raíz dulce"<sup>1</sup>. El componente activo de dicha raíz es el ácido glicirretínico.

El consumo de regaliz de forma crónica puede mimetizar un síndrome similar al hiperaldosteronismo primario, denominado síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides el cual da lugar a diferentes manifestaciones clínicas tales como: hipertensión, hipocalcemia, alcalosis metabólica y baja actividad de renina plasmática<sup>2</sup>.

Se ha propuesto como mecanismo de acción la inhibición de la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa que se encarga de la conversión del cortisol en cortisona. El cortisol tiene la misma afinidad por los receptores mineralocorticoides que la aldosterona, mientras que la cortisona tiene menos afinidad por dichos receptores que el cortisol. El regaliz, al inhibir la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa produce altos niveles renales de cortisol que activa los receptores de mineralocorticoides dando lugar a un síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides<sup>2,3</sup>.

**CASO CLÍNICO.** Mujer caucásica de 58 años de edad que es llevada al servicio de urgencias en ambulancia por presentar un estado comatoso. Como antecedentes médicos de interés destacan, Fumadora con criterios de EPOC, ex-ADVP, infección VIH, Diabetes Mellitus tipo II y eccema crónico.

Empieza tres días antes de ser atendida con deterioro del estado general y vómitos amarillentos. No hay fiebre, tos, flemas o cambios del hábito intestinal. A la llegada de la ambulancia, la paciente se encuentra comatosa, no responde a estímulos verbales ni dolorosos, con un Glasgow de 3, pálida y sin movimientos tónicos-clónicos, saturando al 100% y con ventilación superficial. TA: 172/90 mmHg. Durante su traslado desde el domicilio hasta el servicio de urgencias hace una TV (taquicardia ventricular) que es revertida.

Al ser valorada en el Sº. de Urgencias, abre los ojos y responde a órdenes sencillas. Tras 1/2 ampolla de flumazenilo despierta y realiza peticiones sencillas.

Realiza una segunda taquicardia ventricular a 200 lpm con pulso, quedando en estado de obnubilación sin respuesta a estímulos externos y emitiendo ruidos de vías respiratorias altas. Se desfibrila en una ocasión y queda consciente, aunque con discurso incoherente. En las pruebas complementarias realizadas inicialmente destaca: Na: 140meq/L, K: 2,5meq/L, EAB: pH7,30 pCO2: 41 pO2: 33 y Tóxicos en orina positivos para benzodiazepinas y metadona.

Inicialmente se canaliza una vía central, se administra potasio endovenoso para la corrección de la grave hipopotasemia y se inicia una perfusión continua de flumazenilo por sospecha de intoxicación por benzodiazepinas.

Durante su estancia en el Servicio de Urgencias continua con las TV que se desfibrilan en repetidas ocasiones, por lo que se inicio una perfusión continua de amiodarona con escasa mejoría. A pesar de la reposición endovenosa intensiva de electrolitos persistía la hipopotasemia.

Posteriormente al tratamiento intensivo con potasio endovenoso la paciente presenta clara mejoría del nivel de consciencia con cese de las taquicardias ventriculares y normalización del potasio. Una vez recuperado el nivel de consciencia realizamos una anamnesis dirigida para saber si ha consumido algún tóxico o fármacos que pudieran justificar la clínica y refiere que en las semanas previas al ingreso estaba ingiriendo altas cantidades de regaliz (estimamos el consumo de regaliz en aproximadamente 40 g al día.)

**DISCUSIÓN.** El caso de una mujer que presenta una hipokaliemia severa posiblemente inducida por el consumo abusivo de regaliz es muy instructivo ya que no es común encontrarnos en la práctica clínica este tipo de intoxicación y por lo tanto la sospecha y el diagnóstico son complicados.

El consumo de regaliz está ampliamente extendido en Europa. A escala mundial el regaliz y su extracto se utiliza en la industria farmacéutica y alimentaria, así como en la fabricación de alimentos y complementos alimenticios por el sabor dulce que otorga el ácido glicirretínico que es

**NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**Teléfono: 922 677 281 - Fax: 922 677 284 - [www.farmacovigilanciacanarias.org](http://www.farmacovigilanciacanarias.org)

el componente activo causante de la hipokaliemia. El Comité científico de alimentos de la comisión Europea<sup>4</sup> considera que no se debe consumir más de 100 mg/día de ácido glicirrónico, que serían aproximadamente 60–70 g de regaliz al día por las posibles reacciones adversas.

En nuestro caso en concreto inicialmente no se contempló la posibilidad de una intoxicación por regaliz y se barajaron diferentes causas de la hipopotasemia tales como hipotiroidismo primario ya que en la analítica, además de las alteraciones hidroelectrolíticas, destacaba TSH basal 86,6000 $\mu$ U/ml (rango normal: 0,4000-4,0000) con T3 libre <1,00pg/mL (rango normal: 2,00-6,80) T4 libre <0,30 ng/dl (rango normal: 0,71-1,85).

El diagnóstico generalmente se basa en las anomalías bioquímicas y la historia clínica que nos revele una ingesta excesiva de regaliz. Entre las manifestaciones clínicas tenemos síntomas que semejan a un pseudo-hiperaldosteronismo, como: hipertensión, hipokaliemia, alcalosis metabólica, baja actividad de renina plasmática y bajos niveles de aldosterona en plasma.

En nuestro caso no realizamos la medición de la renina plasmática ni de aldosterona ya que inicialmente no lo sospechamos. Tras la recuperación del nivel de consciencia y al poder realizar una anamnesis adecuada a la paciente nos percatamos del consumo de regaliz, pero para ese momento las alteraciones hidroelectrolíticas ya estaban resueltas por lo que no se realizaron las pruebas. Esto demuestra lo importante de incluir la intoxicación por regaliz entre el diagnóstico diferencial de la hipopotasemia refractaria al tratamiento y a la hipertensión de difícil control.

Con respecto al tratamiento generalmente con el cese de la ingestión de regaliz (u otra fuente de ácido glicirretínico) suele ser suficiente, pero como vemos en este caso fue necesario el aporte endovenoso de potasio. También se ha visto que tras la desaparición del efecto del regaliz ya no es necesario ningún tratamiento, el efecto por lo general dura menos de una semana<sup>2</sup>.

Una lección importante que se puede extraer de este caso es que, si deseamos descartar intoxicaciones, no debemos limitarnos a sospechar solo del consumo de alcohol, cigarrillos u otro tipo de drogas de uso habitual tales como la marihuana, cocaína, anfetaminas, benzodiazepinas y heroína, sino que tenemos que pensar en otro tipo de agentes potencialmente lesivos y estar alerta ante la posibilidad de otro tipo de intoxicación.

## BIBLIOGRAFIA

1. Licorice and hypertension S.H. van Uum Department of Medicine, University of Western Ontario, Canada, e-mail: Stan.VanUum@sjhc.london.on.ca
2. Up To Date: Apparent mineralocorticoid excess syndromes (including chronic licorice ingestion)

Author: William F Young, Jr, MD, MSc  
Section Editor: Richard H Sterns, MD  
Deputy Editor: John P Forman, MD, Msc

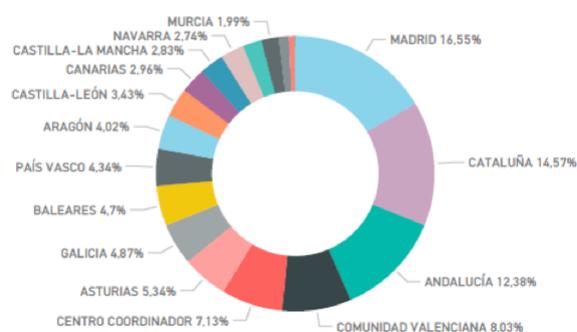
3. Licorice-Induced Hypermineralocorticoidism Robert V Farese, Jr., M.D., Edward G. Biglieri, M.D., Cedric H.L. Shackleton, Ph.D., Ilan Irony, M.D., and Rosita Gomez-Fontes, M.D.

4. OPINION OF THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD ON GLYCYRRHIZINIC ACID AND ITS AMMONIUM SALT (opinion expressed on 4 April 2003).

## Datos de actividad

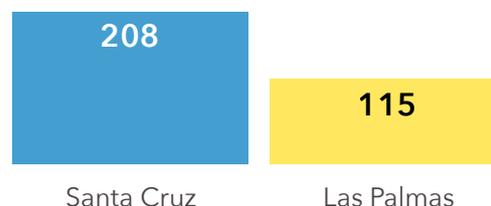
### Primer semestre de 2019

Durante el primer semestre de 2019, el número de notificaciones cargadas en la Base de Datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia ha sido de 19.813 casos. El Centro Autonómico de Farmacovigilancia de Canarias (CAFV-Canarias) ha sido responsable de la carga de 587 casos que suponen un 3% de los casos cargados.



El 53,5% de los casos cargados por el CAFV-Canarias corresponden a notificaciones de profesionales sanitarios directamente al Centro, un 45,3% corresponde a casos enviados a la Industria Farmacéutica y 7 casos proceden de casos publicados en la literatura.

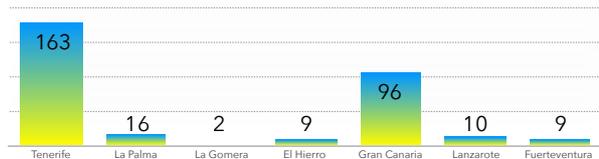
Notificación por provincias



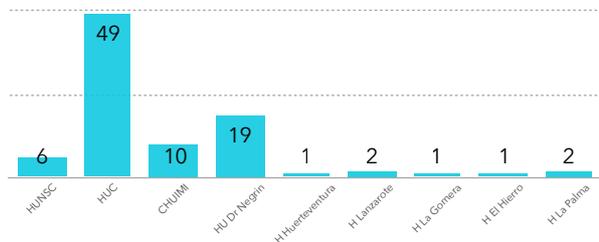
La metformina es el principio activo con mayor número de casos registrados en FEDRA por el CAFV - Canarias.

La RAM más frecuentemente notificada ha sido la diarrea.

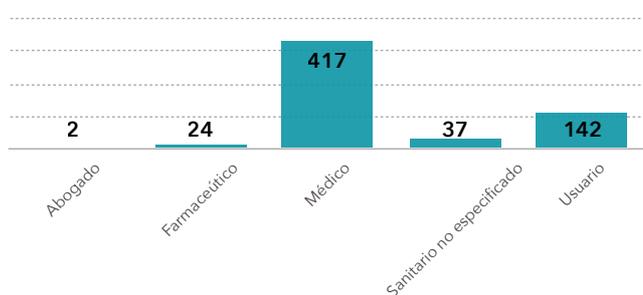
Notificación por islas



Notificación por hospitales



Notificaciones por tipo de notificador



Son casos alertantes (susceptibles de generar una señal) aquellos que corresponden a notificaciones de reacciones adversas graves y desconocidas o, no siendo graves, comprometen a fármacos de seguimiento adicional. Durante los seis primeros meses del año se han evaluado y valorado 10 casos alertantes. La siguiente tabla muestra los casos y los datos de su valoración.

Fármaco	RAM	Comentarios
Denosumab	Fx múltiples al retirarlo	En estudio por otro centro
Rivaroxaban ▼	Hemorragia GI	Causa alternativa mas probable
Etanercept ▼	Aborto diferido	NO significación
Levetiracetam/ Valproico	Rabdomiolisis	Causa alternativa mas probable
Rituximab	Fx cadera	NO significación
Enzalutamida	ICC/miocarditis	Único caso en FEDRA

Fármaco	RAM	Comentarios
Ocrelizumab ▼	Fiebre	Único caso en FEDRA
Tofacitinib ▼	Enf. Inflamatoria pélvica	Único caso en FEDRA
Vacuna VPH	Amaurosis	En estudio
Metformina/ canaglifocina	Aumento de peso	Único caso en FEDRA

Estos casos no cambian el balance riesgo beneficio de los fármacos.

## Tocilizumab - psoriasis.

Asociación estudiada por el Centro de Farmacovigilancia de Canarias y validada como señal por el Comité Técnico del SEFV-H

### ¿Que es una señal en farmacovigilancia?

Una señal en farmacovigilancia es la demostración de que existe una relación causal en la asociación entre una reacción adversa y un fármaco, siendo dicha relación previamente desconocida o no bien documentada. La señal no debe ser una asociación meramente estadística sino que debe proponer un mecanismo que explique la relación causal.

Para poder iniciar el proceso de generación de señales es necesario que haya más de una notificación de esa asociación y para ello es indispensable la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

### Tocilizumab (Roactemra®).

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 recombinante antireceptor de interleucina-6 humana (IL-6). La IL-6 es una citoquina mensajera de la cascada de la inflamación que se encuentra elevada en diferentes patologías tales como artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica, poliartitis idiopática juvenil y arteritis de células gigantes. También se encuentra elevada en sangre y en las lesiones de piel de los pacientes con psoriasis. El tocilizumab inhibe la unión de la IL-6 a

**NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Teléfono: 922 677 281- Fax: 922 677 284 - [www.farmacovigilanciacanarias.org](http://www.farmacovigilanciacanarias.org)

su receptor reduciendo así la inflamación. Sería esperable que el bloqueo de la IL-6 fuese beneficioso para los pacientes con psoriasis, sin embargo la evidencia recogida en esta señal sugiere que no es así, y el tocilizumab ha sido notificado como responsable de inducir enfermedad psoriásica en pacientes con artritis reumatoide, incluso sin historia previa de psoriasis.

En Canarias, se estima una prevalencia de la Artritis Reumatoide de casi 9.000 personas. Entre un 3,5 y un 4,5% de la población con Artritis Reumatoide esta siendo tratada con tocilizumab. Los datos de adquisiciones de tocilizumab en nuestra Comunidad Autónoma permite estimar su consumo en dosis diarias definidas: Habría 314 pacientes (año 2016) y 408 (año 2017) tratados con tocilizumab.

## Psoriasis.

La psoriasis es una de las enfermedades dermatológicas más frecuentes y afecta hasta el 1% de la población mundial. Es un trastorno inflamatorio de la piel de amplia variabilidad clínica y de curso crónico, cuya evolución suele ser leve. Clínicamente se caracteriza por presentar alteraciones dermatológicas como pápulas y placas redondeadas, eritematosas, bien delimitadas, cubiertas por una descamación micéica plateada, también puede cursar con molestias articulares asociadas, aunque en algunos casos coincide con la aparición de una artritis reumatoide. En ciertos casos puede cursar con una elevada tasa de complicaciones sistémicas tanto por relacionarse con otras enfermedad autoinmunes, como por presentar formas extendidas de la enfermedad (artropatía psoriásica), con una importante comorbilidad.

## Hipótesis fisiopatológica de la señal.

El bloqueo de la función de la IL-6 en humanos podría conducir a la producción en exceso de otras citoquinas proinflamatorias en la piel de forma compensatoria, con aparición de psoriasis en algunos casos.

## Datos estadísticos que sustentan la señal.

La búsqueda en FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas, gestionada por la AEMPS) de las notificaciones espontáneas y de estudios que describen Trastornos Psoriásicos teniendo como fármaco sospechoso el tocilizumab localizó 6 casos de diferente origen geográfico, de los cuales 5 están notificados como graves, cuatro son mujeres y dos son hombres, con un rango de edades de 51 a 82 años. El análisis estadístico mostraba que se estaban notificando más casos de los esperados de forma significativa (a esto se le denomina desproporcionalidad estadística). Para este cálculo de desproporcionalidad se utilizan la ROR (Reporting odds ratio), el CI (Componente de información) y la Chi<sup>2</sup> de Yates.

	ROR	CI	Chi <sup>2</sup> Yates
Valor	4,30	1,46	11,95
Intervalo de confianza	1,77 - 10,43	0,29 - 2,62	
Significativo	SI	SI	SI

En Vigibase (base de RAM de la OMS, gestionada por el Uppsala Monitoring Centre) hay reportados un total de 125 casos, de los cuales 80 fueron notificados como graves y 90 son mujeres. El 45% (n=57) de los casos tienen un rango etario entre 45 y 74 años. Esta asociación también tiene significación estadística en esta base de datos.

## Conclusión.

Tanto los datos de la bibliografía como el análisis estadístico apoyan la hipótesis de la asociación entre el tocilizumab y la aparición de psoriasis.

Se propone una modificación de la ficha técnica de los medicamentos que contengan tocilizumab para incluir el riesgo de aparición de psoriasis de novo o de agravamiento de una psoriasis previa, que ocasionalmente puede llegar a ser grave y requerir la suspensión del tratamiento.

Esta señal fue presentada, valorada y aprobada por el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia-H (CTSEFV-H) n°117. De forma prácticamente solapada en el tiempo, la Agencia Europea del Medicamento elevó un nuevo EPITT (European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool) con esta asociación que queda pendiente de confirmación por el país ponente.

## Bibliografía.

1. Laurent S, et al . Onset of psoriasis following treatment with tocilizumab. British Journal of Dermatologist. 2010; 136: 1364- 5.
2. D. Wendling et al. Psoriasis Onset with Tocilizumab Treatment for Rheumatoid Arthritis. Journal of Rheumatology 2012; 39; 3: 657.
3. Grasland et al. Apparition d'un psoriasis sous tocilizumab. Revue du rhumatisme 2013; 80: 424- 5.
4. Palmou-Fontana N, et al. Tocilizumab-Induced Psoriasisiform Rash in Rheumatoid Arthritis. Dermatology 2014;228:311- 3.