

# BOLETÍN DE FARMACOVIGILANCIA

DE LA  
COMUNIDAD VALENCIANA

NÚMERO 52

JULIO-SEPTIEMBRE-2000

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR FÁRMACOS .....	789
TORSADES DE POINTES PRODUCIDAS POR FÁRMACOS.....	793
ÁCIDO GAMMA-HIDROXIBUTÍRICO: UN FÁRMACO/DROGA/ SUPLEMENTO DIETÉTICO ALTAMENTE PELIGROSO.....	795
RIESGO DE LOS SUPLEMENTOS DIETÉTICOS QUE CONTIENEN TIRATRICOL .....	798
NOTA DE LA AGEMED SOBRE ORLAAM .....	798
NOTA INFORMATIVA DE LA AGEMED SOBRE REMICADE.....	799
FÁRMACOS DE ESPECIAL SEGUIMIENTO.....	801



**GENERALITAT VALENCIANA**  
**CONSELLERIA DE SANIDAD**



Dirección Gral. para la Prestación Farmacéutica

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA  
Notificación de reacciones adversas a medicamentos

Edita: Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana  
Consejo de Redacción: J.F. Horga, M. Navarro Gosálbez.

Con la supervisión del Comité Evaluador de  
Reacciones Adversas a Medicamentos, constituida por:

- Manuel Alós Almiñana
- Adolfo Benages
- Ángel Campos
- M<sup>a</sup> Ángeles Dasi Carpio
- M<sup>a</sup> Rosa Díaz Mondéjar
- Clara C. Faura Giner
- Carmen González García
- Francisco Gracia
- M<sup>a</sup> Magdalena Hernández Sánchez
- José Francisco Horga de la Parte
- José Magraner
- Celia Morales
- Esteban Morcillo Sánchez
- María Navarro Gosálbez
- Vicent Peiró i Climent
- Carmen Planells Herrero
- Gerardo Stübing

Boletín de información científica sin finalidad lucrativa.

Depósito Legal V-1019-1987.

ISSN: 1131-7906

Los textos incluidos en este boletín pueden ser reproducidos citando su procedencia.

## TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR FÁRMACOS

No es infrecuente que el médico se encuentre inesperadamente con una analítica que refleje un número bajo de plaquetas. La situación más habitual es el descubrimiento de una trombocitopenia aislada en un paciente que está recibiendo varias medicaciones. Excepto en el caso de la trombocitopenia inducida por heparina, que se trata de una reacción adversa asociada a un estado de hipercoagulabilidad más que de hemorragia, y que no trataremos aquí, el problema fundamental es establecer el diagnóstico diferencial entre la trombocitopenia inducida por fármacos y la púrpura trombocitopénica idiopática. Ya que no se dispone de pruebas de laboratorio que sirvan para establecer el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática, esta entidad se diagnostica por exclusión de otras causas de trombocitopenia, por lo que previamente debemos excluir que lo que sufre el paciente es una trombocitopenia inducida por fármacos.

No existe aún ninguna prueba validada en la práctica asistencial que permita demostrar de un modo fidedigno la existencia de anticuerpos antiplaquetarios dependientes de un fármaco, y por tanto que permita tomar decisiones acerca de continuar o no con la administración de un medicamento cuando los estudios de anticuerpos antiplaquetarios sean negativos para ese producto concreto. Así pues, el médico debe utilizar datos clínicos para decidir si suspende el tratamiento con uno o más fármacos de los que está recibiendo el paciente en el que ha detectado la trombocitopenia.

En conclusión, el diagnóstico de trombocitopenia inducida por fármacos debe apoyarse sólo en la recuperación del nivel normal de plaquetas tras la supresión del fármaco sospechoso. No obstante, el médico necesita disponer de datos que le permitan tomar decisiones racionales y graduales en la supresión de los distintos fármacos que está tomando el paciente. Algunas revisiones sistemáticas de la literatura, recientemente publicadas, evalúan los casos comunicados de trombocitopenia inducida por fármacos, y pueden ser útiles en la práctica asistencial.

Los criterios que se utilizan en algunas de estas revisiones con el fin de establecer la relación de causalidad entre la ingesta de un fármaco y la trombocitopenia detectada, son los siguientes:

a) La administración del fármaco precede a la aparición de trombocitopenia, y la recuperación de los niveles normales de plaquetas es completa y mantenida tras la supresión del fármaco. El tiempo medio para esta recuperación oscila entre cinco y ocho días según distintos estudios. Este criterio se considera el de mayor importancia, de tal modo que, si no se cumple, la relación de causalidad del fármaco en cuestión con la trombocitopenia podría descartarse, y sólo con que se cumpla este criterio ya se considera posible dicha relación.

b) El fármaco sospechoso es el único administrado antes del comienzo de la trombocitopenia, o bien el mantenimiento o reintroducción de otros medicamentos, tras la supresión del sospechoso, no altera la normalidad en la cifra de plaquetas en sangre. Además, se excluyen otras causas conocidas de trombocitopenia. Si se cumple este criterio, además del anterior, la relación de causalidad con el fármaco sospechoso es la de **probable**.

c) Si, tras la supresión del fármaco y la normalización plaquetaria, una nueva administración del fármaco conlleva de nuevo la aparición de trombocitopenia, y se cumplen además los dos criterios anteriores, la relación de causalidad se considera **definida**.

En la tabla 1 se exponen algunos de los fármacos de los que se dispone de evidencia definida (nivel I) como causantes de trombocitopenia. Los fármacos más frecuentemente notificados con este nivel de causalidad son quinidina, quinina, sulfamidas, antiinflamatorios no esteroideos y sales de oro. Presentaron hemorragia severa el 9% de los casos de pacientes con un nivel de relación de causalidad catalogado de definido o probable, que en algún caso ha llevado al fallecimiento por causa de la hemorragia.

El mecanismo por el que los fármacos producen trombocitopenia es la destrucción acelerada de plaquetas debido a la presencia de anticuerpos dependientes del fármaco, generados contra la plaqueta por diversos mecanismos posibles:

- La unión reversible del fármaco a una de las glucoproteínas mayores de la superficie de la plaqueta (GP Ib-IX, GP IIb/IIIa), produce un cambio conformacional de la proteína. Este cambio estructural determina la aparición de un nuevo epítipo.
- La estructura molecular del fármaco por sí misma puede formar parte del nuevo epítipo antigénico.
- Diferentes fármacos pueden producir anticuerpos fármaco-dependientes que reaccionen preferentemente con glucoproteínas GP Ib-IX, GP IIb/IIIa, moléculas tipo 1 de adhesión de la plaqueta a las células endoteliales (PECAM-1), o a otras glucoproteínas de la superficie de la plaqueta. En algunos pacientes, los anticuerpos fármaco-dependientes pueden reaccionar con múltiples epítopos de una glucoproteína.

**Tabla 1.- Fármacos descritos como causantes de trombocitopenia al menos en dos casos en los que la relación de causalidad se ha considerado que tiene la categoría de definida. Los pacientes con hemorragia catalogada como severa o no severa pueden corresponder a casos descritos con categoría definida o con categoría probable.**

Fármaco	Nº de casos con categoría de relación = definida	Nº de casos con hemorragia severa	Nº de casos con hemorragia no severa
Quinidina	15	3	11
Quinina	6	2	5
Rifampicina	5	1	5
Co-trimoxazol	3	4	2
Danazol	3	0	4
Paracetamol	3	2	1
Digoxina	3	0	2
Diclofenaco	2	0	2
Aminoglutetimida	2	1	1
Anfotericina B	2	0	0
Ac. Aminosalicílico	2	1	1
Oxprenolol	2	0	1
Vancomicina	2	1	0
Levamisol	2	0	0
Meclofenamato	2	0	0
Diatrizoico	2	0	0
Amiodarona	2	0	0

### Bibliografía consultada

- 1.-Aster RH. Drug-induced immune thrombocytopenia: An overview of pathogenesis. *Semin Hematol* 1999; 36:2-6
- 2.-George JN, Rizvi MA. Drug-induced thrombocytopenia. <http://www.medscape.com/UpToDate/2001/01.01/utd0101.08.geor.html>
- 3.-George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, Hamilton SA, Osborne S, Vondracek T. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998;129:886-90.
- 4.-Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52:183-9
- 5.-Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Drug-specific characteristics of thrombocytopenia caused by non-cytotoxic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54:701-6
- 6.-Kroll H, Sun QH, Santoso S. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) is a target glycoprotein in drug-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1409-14.

## NOTIFICACIONES EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

En la Comunidad Valenciana se han notificado 52 casos de trombocitopenia inducida por fármacos, en los que se encuentran como sospechosos un total de 64 principios activos que a continuación se relacionan:

### FÁRMACOS SOSPECHOSOS DE CAUSAR TROMBOCITOPENIA

PRINCIPIO ACTIVO	TOTAL	TROMBOCITOPENIA		
		GRAVE	MODERADA	LEVE
AAS	2		2	
Aceclofenaco	6	2	3	1
Aciclovir	1	1		
Alglucerasa	1		1	
Alongamicina	1		1	
Alopurinol	2	1		1
Captoprilo	1			1
Carbamacepina	4	3	1	
Carbimazol	1		1	
Cefuroxima-Axet	1	1		
Ciprofloxacino	1		1	
Colchicina	1		1	
Dietilpropion	1		1	
Enalaprilo	2	1	1	
Etinilestradiol	1	1		
Fenobarbital	1		1	
Filgastrim	1	1		
Finasteride	1		1	
Fluradabina	1	1		
Fluracepam	1		1	
Fluoruracilo	1		1	
Fraxiparina	2		2	
Fucus vesiculosus	1		1	
Gemcitabina	3		3	
Hidroxicina	1		1	
Indometacina	2	1	1	
Interferon	1	1		
Levamisol	1		1	
Mansal	1	1		
Metamizol	1		1	
Ofloxacino	1		1	
Omeprazol	2		1	1
Pantoprazol	1		1	
Paracetamol	1		1	
Ramiprilo	1		1	
Ranitidina	6	1	4	1
Simvastatina	1		1	
Ticlopidina	1	1		
Tramadol	1		1	
Trifusal	1		1	
Valproico	2		2	
Zzte. Dactinomicina	1	1		

## TORSADES DE POINTES PRODUCIDAS POR FÁRMACOS

Por lo general, la fase de meseta del potencial de acción cardiaco refleja un estado de equilibrio dinámico entre la corriente eléctrica generada por la entrada en la célula de iones cargados positivamente (sodio y calcio), y la salida de iones de potasio, también cargados positivamente. Cualquier circunstancia que disminuya la corriente de salida o aumente la corriente de entrada prolongará el tiempo que tarda en repolarizarse de nuevo la membrana, y por lo tanto aumentará la duración de la fase de meseta y de su correlato electrocardiográfico, el intervalo QT. Una consecuencia de este aumento de la duración de la fase de meseta del potencial de acción es que también se prolonga el tiempo durante el cual la célula es difícilmente excitable, y no responde a la aplicación de un estímulo adecuado produciendo un potencial de acción; es decir, aumentará el período refractario de esa célula. Así, por ejemplo, varios fármacos antiarrítmicos ejercen parte de sus efectos bloqueando los canales de potasio responsables del componente rápido de la corriente rectificadora (repolarizante) de potasio, canal denominado I<sub>Kr</sub>.

Pero la situación generada por estos fármacos se puede complicar, ya que en la membrana celular existen otros canales iónicos voltaje-dependientes, y el retraso en la repolarización producido por el bloqueo de los canales I<sub>Kr</sub> conlleva una corriente adicional de entrada (probablemente de calcio), que prolonga más aún la duración del potencial de acción. En esas condiciones no solamente falla la repolarización, sino que la célula puede despolarizarse de nuevo, apareciendo en el trazado del potencial de acción desviaciones positivas características (postdespolarizaciones tempranas), que pueden ser identificadas como ondas U anómalas en el electrocardiograma. Algunas postdespolarizaciones pueden alcanzar una amplitud suficiente para desencadenar extrasístoles ventriculares heterogéneas (por la distinta sensibilidad de las células miocárdicas en función de su localización), que originan múltiples ondas de reentrada y la aparición de torsade de pointes.

Así pues, el término Torsade de pointes define una taquicardia ventricular polimórfica cuyo registro electrocardiográfico parece retorcerse alrededor de la línea isoelectrónica, y está reservado a aquellas arritmias relacionadas con una prolongación del intervalo QT. El intervalo QT prolongado puede ser producido por una disfunción de canales iónicos de origen genético (síndromes congénitos), pero con mayor frecuencia la prolongación del intervalo QT está causada por fármacos que bloquean canales iónicos, como el canal I<sub>Kr</sub>.

### Prevención de las torsades de pointes inducidas por fármacos

Existen fármacos como los antiarrítmicos del grupo IA o los del grupo IIIA que presentan un riesgo de un 1% al 8% de inducir torsades de pointes. En los casos en que se administran fármacos como estos antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT, es necesario, antes de comenzar el tratamiento, evaluar la presencia de factores de riesgo de la aparición de estas arritmias:

- Hipopotasemia. La hipopotasemia, incluso leve, aumenta el riesgo de torsades inducidas por fármacos, ya que en estas circunstancias se reduce la I<sub>Kr</sub>. Deben controlarse los niveles de magnesio y potasio, debiendo estar estos últimos por encima de 4 meq/L.
- Bradicardia. Debe vigilarse, sobre todo tras convertir una fibrilación auricular a ritmo sinusal, debido a que se alarga el QT.
- Diuréticos. Aumentan el riesgo de torsades, incluso sin hipopotasemia detectable.
- Insuficiencia cardiaca crónica. En estas circunstancias está deprimida otra corriente de potasio (I<sub>to</sub>), que contribuye también en un primer momento a la repolarización de la célula.

Los efectos arritmogénicos de los medicamentos que inducen torsades de pointes son directamente dependientes de la concentración extracelular del fármaco. Por lo tanto es conveniente prevenir la aparición de estas arritmias evitando que se alcancen altas concentraciones del fármaco en sangre, con medidas como las siguientes:

- Ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones en el metabolismo y/o eliminación del fármaco. Por ejemplo, la reducida eliminación de sotalol en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal (incluso leve) incrementa notablemente el riesgo de torsades inducidas por este fármaco.
- Evitar interacciones farmacocinéticas. El uso combinado de terfenadina y antimicrobianos como eritromicina o ketoconazol se ha asociado en numerosas ocasiones con la aparición de torsades. Estos fármacos bloquean la corriente I<sub>Kr</sub>, y los dos antimicrobianos son inhibidores del citocromo CYP3A4, enzima responsable del metabolismo de la terfenadina. Esta interacción en principio puede darse también con cualquier otro fármaco que inhiba este citocromo; incluso el zumo de pomelo (que inhibe de modo relevante al CYP3A4) aumenta la prolongación de QT causada por terfenadina, al inhibir el metabolismo de este antihistamínico. También suelen atribuirse a interacciones farmacocinéticas gran parte de las arritmias inducidas por cisaprida; la eritromicina, por ejemplo, aumenta 10 veces las concentraciones plasmáticas de cisaprida si ambas se administran conjuntamente, y pueden producir torsades de pointes ya que ambas bloquean la corriente I<sub>Kr</sub> y prolongan el QT.

Finalmente, parece que el método adecuado para predecir y evitar las torsades de pointes inducidas por medicamentos es el electrocardiograma (ECG). Una marcada prolongación del QT (>600 ms) tras la exposición al fármaco indica un alto riesgo de arritmia, y son señales de alarma la aparición de ondas U prominentes, segmentos bifásicos QT anómalos y extrasístoles. No obstante, en ocasiones aparecen arritmias severas sin señales previas de alarma, por lo que la utilidad práctica de esta medida no está claramente establecida. Algunos profesionales dudan de su utilidad, mientras otros (cardiólogos, neonatólogos) sí la emplean habitualmente en circunstancias concretas.

#### Fármacos que prolongan el QT y pueden producir torsades de pointes

En la tabla 1 se exponen algunos fármacos asociados a la producción de este tipo de arritmias. No se han incluido en la tabla fármacos como bepridilo, grepafloxacino, prenilamina, probucol, sparfloracino o terolidina, retirados del mercado farmacéutico o de uso desaconsejado por el riesgo de producción de arritmias.

Tabla 1. Fármacos que prolongan el intervalo QT y pueden producir torsades de pointes

INCIDENCIA			
Mecanismo definido		Mecanismo no definido	
>2%	<2%	algunos casos	relación discutida
Disopiramida	Amiodarona	Amantadina	Carbamazepina
Dofetilida	Astemizol	Amrinona	Clindamicina
Ibutilida	Cisaprida	Antidepresivos	Co-trimoxazol
Procainamida	Eritromicina	Tricíclicos	Fexofenadina
Quinidina	Fluconazol	Tetracíclicos	Fluoxetina
Sotalol	Haloperidol	Claritromicina	Levofloxacino
	Indapamida	Cloroquina	Olanzapina
	Ketanserina	Milrinona	Vasopresina
	Pentamidina		Zimeldina
	Sertindol		
	Terfenadina		
	Tioridazina		
	Triamtereno		

#### Bibliografía consultada

- 1.—Camm AJ, Janse MJ, Roden DM, Rosen MR, Cinca J, Cobbe SM. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000; 21:1232-7
- 2.—De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro M. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:1-18.
- 3.—Drici MD, Barhanin J. Cardiac K<sup>+</sup> channels and drug-acquired long QT syndrome. *Therapie* 2000;55:185-93
- 4.—Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-52
- 5.—Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Swartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple mechanisms in the long QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. *Circulation* 1996;94:1996-2012
- 6.—Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, Crema F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1585-91
- 7.—Viskin S, Fish R, Roden DM. Drug-induced torsades de pointes. <http://www.medscape.com/HOL/articles/2000/11/hol53/hol53-01.html>
- 8.—Viskin S. The long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354:1625-33
- 9.—Yap YG, Camm AJ. Arrhythmogenic mechanisms of non-sedating antihistaminics. *Clin Exp Allergy* 1999;29(S3):174-81

### ÁCIDO GAMMA-HIDROXIBUTÍRICO: UN FÁRMACO/DROGA/ SUPLEMENTO DIETÉTICO ALTAMENTE PELIGROSO

En los últimos meses se ha vuelto a llamar la atención de modo reiterado sobre reacciones adversas que en ocasiones conllevan la muerte del sujeto, asociadas al consumo de ácido gamma-hidroxibutírico (GHB) o sus precursores metabólicos, gamma-butirolactona (GBL) o 1-4 butanodiol (BD o "Pro-G"), en personas que utilizan estos productos en casos de trastornos de sueño, como suplementos dietéticos (relacionados o no con el culturismo), o como droga de abuso.

El GHB es un metabolito endógeno del neurotransmisor fisiológico ácido gamma-aminobutírico (GABA), y se obtuvo por síntesis a comienzos de los años 60 al intentar conseguir un fármaco con actividad gabérgica que pudiese penetrar fácilmente en el sistema nervioso central tras su administración sistémica. El GHB endógeno se sintetiza y libera en vías nerviosas específicas, y está implicado en el control de sistemas gabérgicos, dopaminérgicos y opioides. Aunque se pensaba que GHB producía sus efectos farmacológicos y fisiológicos mediante la activación y/o modulación de los receptores gabérgicos GABA-B, recientemente parece ganar consistencia la hipótesis de que GHB actúa a través de receptores presinápticos que son específicos para esta molécula (diferentes de los GABA-B), que están acoplados a proteínas G y cuya activación genera una reducción en la síntesis de AMPc por la célula cuando ésta está sometida a estímulos que aumentan la actividad de la adenilato-ciclasa.

Inicialmente GHB se probó como hipnótico, como anestésico endovenoso o como adyuvante del parto (dilata el cuello uterino). Actualmente estas aplicaciones se han abandonado por la toxicidad del producto, aunque recientemente se está evaluando el potencial terapéutico de GHB en administración crónica a dosis bajas (25-50 mg/kg/día) para el tratamiento de la dependencia del alcohol, de la heroína o de la metadona. En las anteriores condiciones de uso (como anestésico o hipnótico), administrado a dosis 2-3 veces

superiores por vía endovenosa, presentaba efectos adversos como vómitos, convulsiones, delirio, bradicardia, hipotensión, mioclonias y alteraciones motoras.

A finales de los años 80 GHB comenzó a utilizarse como suplemento dietético por culturistas y deportistas que pretendían aumentar la masa muscular (GHB puede aumentar la secreción de hormona del crecimiento), por personas con pérdida de peso o como ayuda para conciliar el sueño. En 1990 la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos prohibió el consumo de GHB, pero algunas compañías sustituyeron GHB por GBL; posteriormente, tras la alerta de la FDA por esta maniobra, se sustituyeron por BD. Estos productos son muy similares químicamente, y en el organismo se metabolizan a GHB, por lo que los tres presentan el mismo potencial de peligrosidad. El empleo de estos productos es ilegal, debido a la toxicidad que producen: hasta 1999, según la FDA, se han notificado más de 122 reacciones adversas graves (problemas respiratorios, vómitos, convulsiones, coma) y 3 casos de muerte asociadas al consumo de GHB, GBL o BD. Datos más recientes indican que actualmente hay 71 casos confirmados de muerte por tomar GHB o sus precursores metabólicos.

Durante los años 90 se ha extendido el uso de GHB como droga de abuso en Estados Unidos y en Europa, y se han empezado a publicar, como se ha señalado, casos de intoxicaciones graves por GHB. Los efectos tóxicos parecen ser dosis-dependientes: si sólo se ingiere GHB, aparece toxicidad relevante a dosis superiores a 2 g, pero como sus efectos se potencian si se toma con otros depresores del sistema nervioso central (alcohol, sedantes tipo benzodiacepínicos, neurolépticos, opioides, otras drogas depresoras), en estas condiciones pueden presentarse efectos adversos severos con dosis inferiores. Es frecuente que aparezca coma profundo en los cuadros de sobredosis, que suele ser de corta duración y se acompaña de hipoventilación. Entre los síntomas iniciales aparece sedación y somnolencia. Como se ha indicado antes, también pueden aparecer vómitos, convulsiones, contracciones clónicas, ataxia, alucinaciones, y alteraciones cardiocirculatorias como hipertensión y bradicardia. Como suele utilizarse en forma líquida (por eso se denomina "éxtasis líquido", aunque esta denominación no debe generar confusión: este preparado no tiene nada en común con la droga llamada "éxtasis", que no es GHB sino metilendioximetanfetamina o MDMA), y para su preparación es frecuente utilizar sosa cáustica, pueden aparecer lesiones cáusticas en la mucosa digestiva; por este motivo se aconseja ingerir los viales mezclados con zumo o leche, que neutralizan el cáustico. También se ha asociado al consumo de GHB la aparición del síndrome de Wernicke-Korsakov.

Se cree que GHB tiene capacidad adictógena si se utiliza de modo repetido, y aunque no se ha estudiado en profundidad parece producir dependencia física y aparición de síndrome de abstinencia si se suspende su consumo tras un período de uso prolongado. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden durar de 3 a 12 días, y consistirían en insomnio, ansiedad, temblor, agitación, delirio, confusión, y más raramente paranoia o alucinaciones.

En el mes de octubre de este año, en el Research Forum of the Scientific Assembly of the American College of Emergency Physicians, se ha puesto de manifiesto que este problema sigue en aumento, y continúan viéndose en urgencias pacientes que presentan intoxicación por GHB, así como muertes por esta causa. Los casos más recientes de intoxicación grave se deben al consumo de BD (dosis de 5 g a 20 g pueden causar la muerte), y es importante considerar que suelen presentarse en jóvenes que no han consumido otro tóxico. Este dato es relevante, ya que muchos usuarios de estas drogas de abuso creen que no son peligrosas mientras no se ingieran acompañadas del consumo de alcohol; sin embargo 15 de los 71 casos confirmados de muerte por ingestión de GHB o sus precursores metabólicos no habían tomado alcohol ni otras drogas o tóxicos.

La percepción de que estas drogas son seguras conlleva otro riesgo añadido: los compañeros del intoxicado no piensan en trasladarlo al hospital cuando comienzan los síntomas de intoxicación; incluso en Internet se indica que en estos casos los compañeros coloquen al intoxicado tumbado de lado para que no aspire el vómito, si esto ocurre, y le dejen acostado hasta que despierte. Esta actitud puede costarle la vida al intoxicado, que necesita estrecha vigilancia y control de las funciones respiratorias y cardiocirculatorias hasta que se recupere y desaparezca el peligro de evolución fatal o trastornos graves. No parece que sea eficaz realizar lavado gástrico o emplear carbón activado, ni administrar flumazenilo o naloxona (aunque tampoco parece que estén contraindicados).

GHB no se detecta en sangre o en orina con los métodos toxicológicos habituales, por lo que es no es posible utilizar las técnicas analíticas normalmente disponibles para establecer un diagnóstico de certeza. Por este motivo es importante que se considere la sospecha de intoxicación aguda por GHB o sus precursores metabólicos como una nueva entidad clínica que hay que tener en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial de comas de etiología no conocida, y comunicar las sospechas a los programas de Farmacovigilancia para poder disponer del mayor número de casos posible y actuar en consecuencia.

#### Bibliografía consultada

- 1.-Addolorato G, Castelli E, Stefanini GF, Casela G, Caputo F, Marsigli L, et al. An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium term treatment of 179 alcohol dependent subjects. *GHB Study Group. Alcohol* 1996; 31:341-5
- 2.-Anónimo. Deaths linked to 1,4-butanediol, a precursor to rave party drug GHB. <http://www.medscape.com/Medscape/News/week30-10/20001027clin008.html>
- 3.-Anónimo. Dangerous: Food and Drug Administration says dietary supplements containing BD, GBL and GHB can kill you. <http://www.fda.gov/cder/graphics/ghb.gif>
- 4.-Dueñas A. Ácido gamma-hidroxibutírico o "éxtasis líquido". ¿La intoxicación que viene? *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 458-60.
- 5.-Gallimberti L, Spella MR, Soncini CA, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol and heroin dependence. *Alcohol* 2000; 20:257-62
- 6.-Galloway GP, Frederick-Osborne SL, Seymour R, Contini SE, Smith DE. Abuse and therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol* 2000; 20:263-9.
- 7.-Kam PC, Yoong FF. Gamma-hydroxybutyric acid: an emerging recreational drug. *Anaesthesia* 1998; 53:1195-8.
- 8.-Maitre M, Andriamampandry C, Kemmel V, Schmidt C, Hode Y, Hechler V, Gobaille S. Gamma-hydroxybutyric acid as a signaling molecule in brain. *Alcohol* 2000; 20:277-83.
- 9.-Snead OC. Evidence for a G protein-coupled gamma-hydroxybutyric acid receptor. *J Neurochem* 2000; 75:1986-96.
- 10.-Tunnicliff G. Sites of action of gamma-hydroxybutyrate (GHB) a neuroactive drug with abuse potential. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:581-90

## RIESGO DE LOS SUPLEMENTOS DIETÉTICOS QUE CONTIENEN TIRATRICOL

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos está alertando de nuevo a los consumidores de suplementos dietéticos que contienen tiratricol, también denominado ácido triiodotiroacético o TRIAC, informando que éste producto puede producir efectos adversos graves, incluyendo ataques cardíacos e ictus. Tiratricol es un análogo de hormona tiroidea que presenta una actividad similar a la levotiroxina en la mayor parte de tejidos, aunque más potente que ésta en lo que se refiere a sus efectos como hormona tiroidea a nivel hepático y esquelético. La FDA ha llevado a cabo antes otras cuatro alertas en el mismo sentido en los últimos meses, pero a pesar de ello varios productos que contienen tiratricol están aún accesibles a los consumidores, por lo que se urge a éstos para que dejen de tomar estos productos de modo inmediato.

Estos preparados se distribuyen de modo preferente a los comercios de alimentos especiales, gimnasios y centros de culturismo, y en los prospectos puede indicarse que son extraordinariamente activos para consumir grasas corporales, y como productos que actúan de modo especialmente eficaz en la obesidad y para reducir áreas problemáticas de grasa (celulitis). La FDA urge a todos los individuos que hayan adquirido cualquier producto que contenga tiratricol a que interrumpan inmediatamente su consumo y, además, consulten a su médico si han experimentado algún efecto adverso como insomnio, nerviosismo, sudoración o diarrea.

### Bibliografía consultada

- 1.-FDA talk paper. FDA warns against consuming dietary supplements containing tiratricol. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01057.html>
- 2.-Sherman SI, Ringel MD, Smith MJ, Kopelen HA, Zoghbi Wa, Ladenson PW. Augmented hepatic and skeletal thyromimetic effects of tiratricol in comparison with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2153-8.

## NOTA INFORMATIVA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO PARA SU COMUNICACIÓN A LAS UNIDADES ENCARGADAS DE LOS TRATAMIENTOS DE PERSONAS ADICTAS A OPIÁCEOS

### Levacetilmetadol (Orlaam) y riesgo de arritmias ventriculares potencialmente mortales

Madrid, 21 de diciembre de 2000

La Agencia Española del Medicamento ha tenido conocimiento de la ocurrencia de 10 casos de alteraciones cardíacas potencialmente mortales, entre las que se incluyen arritmias ventriculares del tipo de *torsade de pointes*, en pacientes tratados con el medicamento Orlaam (D.C.I: levacetilmetadol).

Orlaam está indicado para el tratamiento de mantenimiento sustitutivo de la adicción a opiáceos en adultos previamente tratados con metadona, como parte de un programa completo de tratamiento que incluye atención médica, social y psicológica. Dentro de la Unión Europea, este medicamento está actualmente comercializado en Alemania, Dinamarca, España, Holanda, Portugal y Reino Unido. Además, el producto está disponible en Estados Unidos desde 1994.

Estos diez casos de alteraciones cardíacas potencialmente mortales han sido notificados desde el mes de julio de 1997. En concreto, se tiene conocimiento de cinco casos de bloqueo cardíaco asociado a arritmias ventriculares, tres casos de arritmias cardíacas

y dos casos de síncope. En 7 de los pacientes se observó una prolongación del intervalo QT (desde 535 milisegundos a 800 milisegundos) y 4 de los pacientes experimentaron un episodio de *torsade de pointes*. Tres de los pacientes requirieron la implantación de un marcapasos. Estos datos son motivo de preocupación ya que han ocurrido en pacientes jóvenes (edad media: 39 años, rango de edad: 23-57 años), una población "de bajo riesgo" para la aparición de alteraciones cardíacas, y el número de pacientes expuestos por el momento al medicamento es bastante limitado. Además; podría haber sucedido que otros casos similares no se hayan diagnosticado o notificado.

**Como medida precautoria, y a la espera de que el Comité Europeo de Especialidades Farmacéuticas lleve a cabo una reevaluación completa del balance beneficio-riesgo del producto, la Agencia Española del Medicamento, de acuerdo con la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, considera necesario advertir de lo siguiente:**

- **LOS MÉDICOS PRESCRIPTORES NO DEBEN INICIAR NINGÚN NUEVO TRATAMIENTO CON ORLAAM.**
- **Los pacientes actualmente en tratamiento con Orlaam deben contactar con su médico para que le aconseje acerca de si debe modificarse el tratamiento; en ningún caso deberá suspenderse el tratamiento sin antes haber consultado con el médico.**

Se recomienda encarecidamente a los médicos prescriptores que lean cuidadosamente la sección de "Advertencias y Precauciones especiales de empleo" de la ficha técnica en lo relativo a la evaluación del riesgo de *torsade de pointes* (ver anexo).

## NOTA INFORMATIVA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

### Información sobre el riesgo de infección tuberculosa asociada a infliximab (Remicade®)

Madrid, 20 de diciembre de 2000

La Agencia Española del Medicamento ha tenido conocimiento recientemente de 28 casos de tuberculosis notificados en pacientes tratados con infliximab (Remicade®).

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que se une al factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) e inhibe la actividad biológica de esta citoquina. Remicade® se aprobó inicialmente en los EE.UU. en agosto de 1998. En la Unión Europea (UE) la autorización de comercialización se obtuvo en agosto de 1999 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, y para la enfermedad de Crohn fistulizante en pacientes que no responden a pesar de un curso de terapia completa y adecuada con el tratamiento convencional, como un corticosteroide y/o un inmunosupresor. En junio de 2000 en la UE se otorgó una aprobación adicional para la reducción de los signos y síntomas de la artritis reumatoide activa, en pacientes cuya respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, haya sido inadecuada.

Desde la primera autorización del Remicade® en los EE.UU., se estima que han sido tratados en todo el mundo aproximadamente 100.000 pacientes.

Hasta la fecha se han notificado 28 casos de tuberculosis (7 de ellos en España), uno de los cuales tuvo un desenlace mortal. Algunos de estos casos han sido de tuberculosis miliar y otros de localización extrapulmonar. La mayoría de los pacientes tenían historia previa de tratamiento con inmunosupresores y corticosteroides. En un porcentaje significativo de los pacientes, el inicio de la tuberculosis activa ocurrió después de la 2ª o 3ª infusión, hecho que apoya la posible relación con el comienzo del tratamiento con Remicade®. Como la experiencia clínica con Remicade® es todavía limitada, no puede descartarse que la tuberculosis (o su reactivación) u otras infecciones oportunistas comiencen tras un periodo más largo de tratamiento.

En la ficha técnica actualmente aprobada, se contraindica el uso de Remicade® cuando los pacientes presentan infecciones clínicamente graves. También se advierte del riesgo conocido de exacerbación de infecciones por la inhibición del TNF-alfa, que es un mediador importante de la inflamación y de la respuesta inmune celular.

Teniendo en cuenta la gravedad de estas notificaciones la Agencia Española del Medicamento, de común acuerdo con la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), desea hacer las siguientes recomendaciones:

- Si se sospecha tuberculosis activa, debe suspenderse el tratamiento con infliximab (Remicade®) hasta que el diagnóstico se haya descartado, o la infección haya sido tratada de acuerdo con las pautas actualmente recomendadas.
- Antes de comenzar el tratamiento con infliximab (Remicade®), debe evaluarse la existencia de una tuberculosis activa o latente (inactiva), a través de una detallada historia clínica que incluya antecedentes personales de tuberculosis o posibles contactos previos con la enfermedad y la realización de pruebas apropiadas (radiografía de tórax, prueba de tuberculina). Debe tenerse presente que pueden aparecer falsos negativos en los resultados de las pruebas de tuberculina en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una tuberculosis latente (inactiva), deben tomarse medidas preventivas para evitar la activación de la tuberculosis y valorar la relación beneficio-riesgo para el paciente, antes de empezar la terapia con infliximab (Remicade®).
- El paciente ha de ser advertido de que debe informar a su médico si aparecen signos y/o síntomas sugerentes de tuberculosis (por ejemplo: tos persistente, debilidad/ pérdida de peso y febrícula).

Estas medidas son especialmente relevantes en España, donde la prevalencia de la tuberculosis es mayor que en otros países de Europa.

Como medida urgente, se ha modificado la información contenida en la ficha técnica y prospecto. La Agencia Española del Medicamento considera necesario hacer pública esta información a los profesionales sanitarios. El informe de evaluación científica de Remicade® está disponible en la página web de la EMA (<http://www.eudra.org/emea.html>).

## FÁRMACOS DE ESPECIAL SEGUIMIENTO EN FARMACOVIGILANCIA

El Programa de Farmacovigilancia considera particularmente importante la notificación de sospecha de reacciones adversas a fármacos de reciente comercialización o aquellos cuyo uso se asocia a reacciones graves y frecuentes. Para facilitar este seguimiento a continuación se relacionan los fármacos de reciente comercialización en España

ABACAVIR (ZIAGEN ®)	LAMIVUDINA (ZEFFIX ®)	RABEPRAZOL (PARIET ®)
BASILIXIMAB (SIMULECT ®)	LEFLUNOMIDA (ARAVA ®)	RALOXIFENO
BEMIPARINA	LEPIRUDINA (REFLUDAN ®)	RALOXIFENO (EVISTA ®)
BRIMONIDINA (ALPHAGAN ®)	LERCANIDIPINA (ZANIDIP ®)	REBOXETINA (NOREBOX ®)
CANDESARTAN (ATACAND ®)	LEVACETILMETADOL (ORLAAM ®)	REPAGLINIDA (NOVONORM ®)
CEFPYROMA (METRAN ®)	LEVOFLOXACINO (TAVANIC ®)	RIBAVIRINA (REBETOL ®)
CERIVASTATINA (LIPOBAY ®)	LOMEFLOXACINO (OCACIN ®)	RITUXIMAB (MABTHERA ®)
CLOPIDOGREL (ISCOVER ®)	LORNOXICAM (ACABEL ®)	RIVASTIGMINA
DACLIZUMAB (ZENEPAX ®)	MAGNANODIPIR (TESLASCAM ®)	RIVASTIGMINA (EXELON ®)
DESIRUDINA (REVASC ®)	MERCAPTAMINA (CYSTAGON ®)	RIZATRIPTAN (MAXALT ®)
DONEPEZOL (ARICEPT ®)	MIFEPRISTONA (MIFEGYNE ®)	ROFECOXIB (VIOXX ®)
EFAVIRENZ (SUSTIVA ®)	MIGLITOL (DIATABOL ®)	SAMARIO (LEXIDRONAM ®, QUADRAMET ®)
EMEDASTINA (EMADINE ®)	MILTEFOSINA (MILTEX ®)	SILDENAFILO (VIAGRA ®)
ENTACAPONA (COMTAN ®)	MIZOLASTINA (MIZOLEN ®)	TACALCITOL
EPROSARTAN (TEVETENS ®)	MONTELUKAST (SINGULAIR ®)	TASONERMINA (BEROMUN ®)
EPTIFIBATIDA (INTERGRILIN ®)	MOROCTOCOG ALFA (REFACTO ®)	TAZAROTENO (ZORAC ®)
ESMOLOL (BREVBLOC ®)	MOXIFLOXACINO (ACTIRA ®)	Tc99 OXIDRONATO (TECHNESCAN HDP ®)
FEXOFENADINA (TEFAST ®)	NARATRIPTAN (NARAMIN ®)	Tc99 SULESOMAB (LEUKOSCAN ®)
FINASTERIDA (PROPERCIA ®)	NELFINAVIR (VIRACEPT ®)	TELMISARTAN (PRITOR ®)
FOSFENTOINA (CERENEU ®)	NEVIRAPINA (VIRAMUNE ®)	TEMOZOLOMIDA (TEMODAL ®)
FOTEMUSTINA (MUSTOFORAN ®)	NICORANDILO (DANCOR ®)	TINZAPARINA (INNOHEP ®)
GADOTERIDOL (PROHANCE ®)	NONACOG ALFA (BENEFIX ®)	TIROFIBAN (AGRASTAT ®)
HIDROXICARBAMIDA	OCTAFLUOROPROPANO	TOLTERODINA (UROTRONOL ®, DETRUSILOL ®)
ILOPROST-TROMETAMOL (ILOMEDIN ®)	ORLISTAT (XENICAL ®)	TOPIRAMATO (TOPAMAX ®)
IMIGLUCERASA (CERECYME ®)	OXALIPLATINO (ELOXATIN ®)	ZAFIRLUKAST (ACCOLATE ®)
IMIQUIMOD (ALDARA ®)	PALIVIZUMAB (SYNAGIS ®)	ZANAMIVIR (RELENZA ®)
INFLIXIMAB (REMICADE ®)	PAMIDRONATO (AREDIA ®)	ZOLMITRIPTAN (ZOMIG ®)
IOBITRIDOL (XENETIX ®)	PRAMIPEXOL	
IRBESARTAN (APROVEL ®, KARVEA ®)	PRAMIPEXOL (MIRAPEXIN ®)	



**Toda la correspondencia del Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana se dirigirá a:**

**Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana  
Tel. 96 386 80 65 - Fax 96 386 80 13  
C/. Micer Mascó, 31 - 46010 VALENCIA**



**MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO**



agencia española del  
**medicamento**  
Ministerio de Sanidad y Consumo

*Sistema Español de Farmacovigilancia*