

BOLETIN

DE LA
TARJETA
AMARILLA

Número treinta y tres. Julio 2014. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León

SUMARIO

1 Editorial

1.1. Hígado, medicamentos y otras hierbas

2 Artículos

2.1. Copalchi: riesgo de hepatotoxicidad de una planta medicinal de uso en pacientes diabéticos

3 Notas Informativas de Seguridad de la AEMPS

EDITORIAL

Hígado, medicamentos y otras hierbas

La mayor parte de los medicamentos, una vez absorbidos, se metabolizan en el hígado; sólo unos pocos se eliminan inalterados. El hígado resulta pues un blanco fácil para los efectos adversos de los medicamentos que más se biotransforman. Son muchas las sustancias que de una u otra forma producen lesiones que van desde alteraciones subclínicas de la función hepática hasta una insuficiencia franca que en ocasiones exige un trasplante. Las alteraciones hepáticas causadas por los medicamentos son motivo de complicaciones y a veces ocasionan la muerte de los pacientes que las sufren; por otra parte, dan lugar con frecuencia a medidas reguladoras que incluyen la retirada del mercado del medicamento en cuestión. Esto último ha sido el caso en España del droxicam, la ebrotidina, la nimesulida, la nefazodona, el tetrabamato y la benciodarona, por señalar los más recientes. Convendría recordar en este contexto que, en nuestro medio, los dos fármacos que se asocian con hepatotoxicidad con mayor frecuencia son el paracetamol y la combinación amoxicilina-ácido

clavulánico; además, un buen número de casos de insuficiencia hepática aguda catalogados como idiópatócos deberían en puridad ser atribuidos a los medicamentos o a otros xenobióticos.

Si bien, como se comenta, muchos medicamentos se han asociado con lesiones hepáticas, estos han sido previamente valorados, son especialmente supervisados y cuentan con una información detallada sobre sus posibles efectos; esto permite una cierta prevención y manejo de sus riesgos. No es el caso, sin embargo, de las mal llamadas hierbas medicinales. Este número de nuestro Boletín se dedica, por su especial interés, a una de ellas, el copalchi. Se trata de una planta que se utiliza como adyuvante en el tratamiento de la diabetes y que se ha asociado recientemente con problemas hepáticos y hematológicos graves. En las hierbas se da una ausencia de control que podría contribuir a exacerbar sus riesgos: variaciones de potencia entre lotes y laboratorios; sustitución deliberada por otras plantas; adulteración con metales pesados, pesticidas o fármacos convencionales; interacción entre hierbas y fármacos, entre otros. No es el primer caso de reacciones graves que se asocian con plantas de her-

boristería; merece la pena mencionar el identificado con plantas de la línea Herbalife* o en nuestra propia Comunicad Autónoma, el asociado con el german-

* Manso G, López-Rivas L, Salgueiro ME, Duque JM, Jimeno FJ, Andrade RJ, Lucena MI. Continuous reporting of new cases in Spain supports the relationship between Herbalife® products and liver injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 Oct;20(10):1080-7

der en su día. Podríamos concluir, una vez más, que los productos naturales no son inocuos.

ARTÍCULOS

Copalchi: riesgo de hepatotoxicidad de una planta medicinal de uso en pacientes diabéticos

(Resumen del artículo publicado en el Boletín de Farmacovigilancia de Cataluña, texto completo en http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/6_Recursos/Butlletins/Boletin_Farmacovigilancia/Documents/Arxius/BFV_v12_n1e.pdf)

El Copalchi (*Coutarea latiflora*, *Hintonia latiflora*) es un arbusto originario de México y Colombia que contiene un glucósido heterósido (coutareósido) que ha mostrado acción hipoglucemiante en ratas y conejos y se usa popularmente como adyuvante en el manejo de la diabetes¹. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el que ejerce su acción hipoglucemiante y su eficacia no está demostrada en humanos. Por contra, se han notificado casos que describen efectos adversos hepáticos y hematológicos graves atribuidos a su consumo. En el mercado hay múltiples preparados comerciales que contienen copalchi solo o en combinación. Están disponibles en comprimidos, extractos y en bolsas para infusión y todos se comercializan como complementos dietéticos a través de canales de distribución no sanitarios y páginas web.²

Toxicidad hepática de los productos que contienen copalchi

En 2002 se publicó un caso de hepatotoxicidad asociado a Copaltra™, un preparado de plantas medicinales comercializado en Francia que contiene copalchi, entre otras.³ Este caso se añadía a otros cinco casos de hepatitis con el mismo preparado recogidos por el sistema de farmacovigilancia francés⁴. El producto fue retirado en 1998 a causa de su balance beneficio-riesgo desfavorable. En España, en 2007 se publicó una revisión de cinco casos de hepatotoxicidad aguda atribuida al consumo de Copalchi notificados en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H).⁵ En todos

los casos se excluyeron otras causas de toxicidad hepática. El mecanismo para la toxicidad hepática es desconocido, pero las características de los casos sugieren una idiosincrasia metabólica.

Notificaciones de reacciones adversas asociadas a copalchi recibidas en el SEFV-H

La toxicidad de copalchi es un problema de seguridad que preocupa al SEFV-H y que ha sido motivo de debate en varias ocasiones. A finales de 2013, el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña actualizó el análisis de los datos sobre este riesgo, y en el SEFV-H se puso de relieve la necesidad de tomar medidas para minimizarlo.

Hasta noviembre de 2013, el SEFV-H había recibido un total de 16 notificaciones de sospechas de reacciones adversas en los que está implicado el copalchi. Catorce describen trastornos hepáticos y dos corresponden a casos de hemólisis, uno de ellos con rhabdomiólisis⁶. En 6 notificaciones se administró copalchi en presentación simple (tres casos con CH-14 Copalchi Bellsolá, dos con Copalchi Soria Natural y una con Copalchi Herbapressa Eladiet) y en cuatro casos se traba de presentaciones de copalchi en combinación (Diasol DI -8 Bellsolá); en 6 casos de desconocía el producto comercial consumido. Se trata de pacientes de entre 37 y 77 años, 6 hombres y 9 mujeres (1 desconocido). Las hepatitis se presentaron entre un mes y medio y 17 meses después de iniciar el consumo. La mayoría requirió ingreso hospitalario y aunque la mayoría de los pacientes se recuperó tras suspender el consumo de copalchi, uno de ellos falleció en espera de trasplante. En la mayoría de los casos hay información que descarta causas alternativas.

Al riesgo de toxicidad hepática grave de copalchi, hay que añadir el riesgo que supone el uso de esta planta en pacientes con diabetes sin control médico. Aunque los productos que contienen copalchi se comercializan como complementos dietéticos, estos no se ajustan a la definición legal de complemento dietético⁸ dado que se promueve su consumo por

sus propiedades hipoglucemiantes y de utilidad terapéutica en el control de la glucemia y en el manejo de la diabetes. Así pues y de acuerdo con lo establecido en el artículo 8 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la utilización de estos productos con finalidad de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica o metabólica, les confiere la clasificación de medicamento de uso humano y, por tanto, deberían ser objeto de la preceptiva evaluación y autorización previa a su comercialización.

Conclusión

El Copalchi es una planta potencialmente hepatotóxica que pone especialmente en peligro la salud de los pacientes con diabetes. Hay que sensibilizar a la población sobre los peligros que comporta el consumo de plantas como alternativa o complemento a los tratamientos farmacológicos, sin control médico, no sólo por la potencial toxicidad sino también porque puede interferir de forma negativa en el control de las enfermedades. Es necesaria una legislación clara en relación con el mercado de plantas medicinales que facilite la adopción de medidas reguladoras orientadas a proteger la salud de la población, dado que en muchos casos se comercializan como suplementos dietéticos.

Bibliografía

1. Especies vegetales con posible actividad hipoglucemiante (IV): Plantas procedentes de medicinas tradicionales americanas. Panorama Actual del Medicamento 2005; 29 (283): 373.
2. www.fitoterapia.net
3. Wurtz AS, Vial T, Isoard B, Saillard E. Possible hepatotoxicity from Copaltra, an herbal medicine. Ann Pharmacother 2002; 36: 941.
4. Vial T, Wurtz AS, Liautard C, Djezzar S. Hepatitis induced by herbal medicines: a report of 5 cases [abstract]. Presented at 6 th Annual Meeting of the European Society of Pharmacovigilance. Budapest, 28-29 de septiembre de 1998.
5. Bruguera M0, Herrera S, Lázaro E, Madurga, M, Navarro M, De Abajo FJ. Hepatitis aguda asociada al consumo de Copalchi. A propósito de 5 casos. Gastroenterol Hepatol. 2007;30(2):66-8.
6. Roca B. Rhabdomyolysis and hemolysis after use of Coutarea latiflora. Am J Med 2003; 115: 677
7. Etxagibel A, Julià MR, Brotons A, Company MM, Dolz C. Drug-induced hepatitis superimposed on the presence of anti-SLA antibody: a case report. Journal of Medical Case Reports 2008, 2:25
8. www.boe.es/boe/dias/2009/10/09/pdfs/BOE-A-2009-16109.pdf

NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AEMPS

Estas son algunas de las últimas notas emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Se pueden consultar en www.aemps.es.

- Parches transdérmicos de fentanilo: riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches (http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_07-2014-fentanilo.htm)
- Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ARA II): restricciones de uso (http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_06-renina-angiotensina.htm)
- Zolpidem (Dalparan®, Stilnox®, Zolpidem EFG®): riesgo de somnolencia al día siguiente (http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_05-2014-zolpidem.htm)
- Domperidona y riesgo cardiaco: restricciones en las condiciones de autorización (http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_04-2014-domperidona.htm)
- Diacereína: restricciones de uso tras la reexaminación de la información (http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_03-2014-diacereina.htm)
- Finalización de la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio (▼ Osseor®, ▼ Protelos®): restricciones de uso (http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_02-2014-ranelato-estroncio.htm)

Si deseas recibir este Boletín en tu correo electrónico, puedes solicitarlo a farmacovigilancia@ife.uva.es

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es



CENTRO REGIONAL DE
FARMACOVIGILANCIA
DE CASTILLA Y LEÓN
Facultad de Medicina
VALLADOLID



Sistema Español de Farmacovigilancia Humana

BOLETÍN

Consejo de redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, María Sáinz Gil, Luis H. Martín Arias y Pilar García Ortega.

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos de la Universidad de Valladolid.
Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid

Tfno: 983 26 30 21 – Fax: 983 25 49 24 – e-mail: farmacovigilancia@ife.uva.es; ife@ife.uva.es. www.ife.uva.es



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico
GRÁFICAS GERMINAL, S. Coop. Ltda.