Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 12, núm. 1 • gener - febrer 2014

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Copalchi: risc d'hepatotoxicitat d'una planta medicinal d'ús en pacients diabètics
- Inhibidors de la bomba de protons i dèficit de vitamina B12
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS
- Altres informacions d'interès

Copalchi: risc d'hepatotoxicitat d'una planta medicinal d'ús en pacients diabètics

L'ús creixent de determinades plantes amb una suposada activitat terapèutica sense control mèdic i risc de toxicitat greu comporta un problema de salut per a la població.

Copalchi és el nom amb què es coneix la planta medicinal *Coutarea latiflora* (sinònim de *Hintonia latiflora*). És un arbust originari de Mèxic i Colòmbia, del qual s'utilitza l'escorça de la tija perquè conté un glucòsid heteròsid (coutareòsid) que ha mostrat una acció hipoglucemiant en rates i conills, i s'usa popularment com a adjuvant en el maneig de la diabetis.[1] No obstant això, el mecanisme a través del qual exerceix la seva acció hipoglucemiant es desconeix i la seva eficàcia no està demostrada en humans. Per contra, s'han notificat i publicat casos que descriuen **efectes adversos hepàtics** i **hematològics greus** atribuïts al seu consum.

Al mercat hi ha múltiples preparats comercials que contenen copalchi sol o en combinació amb altres plantes medicinals, i tots ells es comercialitzen com a complements dietètics a través de canals de distribució no sanitaris i pàgines web.[2] Alguns d'ells estan disponibles en comprimits, altres en extrets i també en bosses per a infusió.

Toxicitat hepàtica dels productes que contenen copalchi

L'any 2002 es va publicar un cas d'hepatotoxicitat associat a Copaltra™, un preparat de plantes medicinals comercialitzat a França que conté *Coutarea latiflora* i *Centaurium erythraea*. Es tractava d'una dona de 49 anys que va presentar una hepatitis amb icterícia als tres mesos de prendre-ho i que es va recuperar en retirar el producte. Les exploracions complementàries van descartar altres possibles causes d'hepatitis.[3] Aquest cas s'afegia a altres cinc casos d'hepatitis amb el mateix preparat, que havien estat recollits pel sistema de farmacovigilància francès.[4] El producte va ser retirat l'any 1998 a causa del seu balanç benefici-risc desfavorable.

A Espanya, l'any 2007 es va publicar una revisió de cinc casos d'hepatotoxicitat aguda atribuïda al consum de Copalchi i notificats al Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'Ús Humà (SEFV-H).[5] En tots els casos es van excloure altres causes de toxicitat hepàtica. El mecanisme pel qual es produeix la toxicitat hepàtica és desconegut, però les característiques dels casos, en què no es van observar manifestacions d'hipersensibilitat, suggereixen una idiosincràsia metabòlica. Els autors proposaven la inclusió de copalchi a la llista de productes de fitoteràpia coneguts com a potencialment hepatotòxics i alertaven sobre la necessitat d'interrogar sobre el consum d'aquest i altres preparats de plantes als pacients amb trastorns hepàtics.

La toxicitat dels productes que contenen copalchi és un problema de seguretat que preocupa al SEFV-H i que ha estat motiu de debat en diverses ocasions,

arran de la notificació de nous casos. A finals de 2013, el Centre de Farmacovigilància de Catalunya va actualitzar l'anàlisi de les dades sobre aquest risc, i en el Comitè Tècnic del SEFV-H es va posar en relleu la necessitat de prendre mesures per minimitzar-lo.

Notificacions de reaccions adverses associades a copalchi rebudes al SEFV-H

Fins a novembre de 2013, el SEFV-H ha rebut un total de 16 notificacions de sospita de reaccions adverses en què està implicat el copalchi. Catorze d'elles descriuen trastorns hepàtics i les dues restants corresponen a casos d'hemòlisi, un d'ells amb rabdomiòlisi. Deu dels casos han estat notificats a Catalunya.

Pel que fa a copalchi en **presentacions simples**, s'han rebut tres casos d'hepatitis associades al producte CH-14 Copalchi Bellsolà. Es tracta d'un home i dues dones d'entre 55 i 64 anys que van presentar hepatitis entre un mes i mig i 17 mesos després d'iniciar-ne el consum. Tots es van recuperar després de retirar el copalchi. Dos casos van requerir ingrés hospitalari i es van descartar causes alternatives. Amb el producte Copalchi Soria Natural s'han rebut dues notificacions. Una correspon a una dona de 67 anys que va presentar hepatitis als vuit mesos d'iniciar el consum d'aquest i un altre producte dietètic i va millorar amb la retirada d'ambdós. Es van descartar causes alternatives digestives, víriques i autoimmunes. La segona correspon a un cas publicat de rabdomiòlisi i hemòlisi dos dies després d'iniciar el copalchi en un home de 58 anys que quatre anys abans havia presentat un quadre clínic similar després de consumir el mateix producte.[6] La reacció va requerir ingrés hospitalari i es va recuperar una setmana després de suspendre el consum de copalchi. També s'ha notificat una hepatitis en un home de 61 anys en tractament de base amb atorvastatina, pocs mesos després d'iniciar el consum de Copalchi Herbapressa Eladiet. En aquest cas, la biòpsia hepàtica suggeria una hepatitis aguda autoimmune.

En **presentacions compostes**, s'han rebut quatre casos d'hepatitis associades al producte Diasol DI-8 Bellsolà. Es tracta de dos homes i dues dones que van presentar hepatitis després d'un a tres mesos d'haver iniciat el consum del producte. Dos casos van requerir ingrés hospitalari. Els quatre pacients es van recuperar amb la retirada del producte i en tots ells es van descartar causes alternatives.

En altres sis notificacions en què està implicat copalchi, es desconeix el producte comercial. Un dels casos descriu una anèmia hemolítica en una pacient de 58 anys que es va recuperar en suspendre copalchi. Els casos restants són cinc hepatitis que van requerir hospitalització, dues d'elles colestàtiques, i una altra és una hepatitis amb component autoimmune que correspon a un cas publicat.[7] Quatre pacients es van recuperar i un va evolucionar a insuficiència hepàtica amb desenllaç mortal en espera de trasplantament.

Al risc de toxicitat hepàtica greu de copalchi, cal afegir el risc que suposa l'ús d'aquesta planta sense control mèdic en pacients amb diabetis.

Malgrat que els productes que contenen copalchi es comercialitzen com a complements dietètics, aquests no s'ajusten a la definició legal de complement dietètic[8] atès que es promou el seu consum per les seves propietats hipoglucemiants i d'utilitat terapèutica en el control de la glucèmia i en el maneig de la diabetis. Així doncs i d'acord amb l'establert a l'article 8 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, la utilització d'aquests productes amb finalitat de restaurar, corregir o modificar les funcions fisiològiques exercint una acció farmacològica o metabòlica, els hi confereix la classificació de medicament d'ús humà i, per tant, d'acord amb l'esmentada llei, haurien de ser objecte de la preceptiva avaluació i autorització prèvia a la seva comercialització.

Conclusió

Copalchi és una planta potencialment hepatotòxica que posa especialment en perill la salut dels pacients amb diabetis.

Cal sensibilitzar la població sobre els perills que comporta el consum de plantes com a alternativa o complement als tractaments farmacològics, sense control mèdic, no només per la potencial toxicitat sinó també perquè pot interferir de forma negativa en el control de les malalties.

És necessària una legislació clara en relació amb el mercat de plantes medicinals que faciliti l'adopció de mesures reguladores orientades a protegir la salut de la població, atès que en molts casos es comercialitzen com a suplements dietètics.

Bibliografia

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 Mo, 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;30:66-8.
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

Inhibidors de la bomba de protons i dèficit de vitamina B12

Els inhibidors de la bomba de protons (IBP) són àmpliament prescrits, sobretot en persones d'edat avançada, i sovint sense una indicació adequada.[1] Tot i que en general són ben tolerats a curt termini, quan s'utilitzen de manera regular i en tractaments prolongats es poden associar a alguns riscos que, tot i ser rars, poden ser greus, com fractures,[2] infeccions intestinals, pneumònia o hipomagnesèmia.[3] També poden produir dèficit de vitamina B12 en reduir-ne l'absorció.[4]

El dèficit de vitamina B12 és freqüent en persones d'edat avançada. Un dèficit prolongat de vitamina B12 es pot manifestar per alteracions cutànies (hiperpigmentació, vitiligen), gastrointestinals (glositis, icterícia), hematològiques (anèmia macrocítica o megaloblàstica, trombocitopènia) i neuropsiquiàtriques (trastorn cognitiu o de la marxa, irritabilitat, neuropatia perifèrica, debilitat). Diversos factors poden augmentar el risc de carència de vitamina B12 (vegeu la taula 1).[5]

La vitamina B12, abans d'unir-se al factor intrínsec i ser absorbida a la part terminal de l'ili, ha de ser alliberada de les proteïnes ingerides per la dieta gràcies a l'acció de l'àcid gàstric. Per tant, la supressió de la secreció d'àcid gàstric produïda pels IBP i els antihistamínics H2 pot donar lloc a malabsorció de la vitamina B12, com es descriu a les fitxes tècniques dels IBP.

Els resultats dels estudis en persones d'edat avançada sobre la relació entre l'ús de fàrmacs inhibidors de la secreció àcida gàstrica i dèficit de vitamina B12 han estat discordants, probablement a causa del baix nombre de pacients inclosos. En un estudi en pacients de 65 anys o més amb 53 casos de dèficit de vitamina B12 i 212 controls, l'ús actual durant més de 12 mesos d'IBP o d'antihistamínics H2 es va associar a un augment del risc de dèficit de vitamina B12 (OR=4,45; IC95% 1,47-13,34), després d'ajustar per factors, com l'edat, el sexe o la infecció per *H. pylori*. L'ús previ o a curt termini d'aquests fàrmacs no va comportar un augment del risc.[6] En un estudi encreuat amb 542 pacients d'edat avançada es va observar que l'ús prolongat d'IBP s'associava a una disminució de les concentracions de vitamina B12, mentre que l'ús prolongat d'antihistamínics H2 no s'hi va associar.[7] En canvi, en un estudi holandès amb 125 pacients de més de 65 anys tractats amb IBP no es va observar associació entre l'ús d'IBP i dèficit de vitamina B12.[8]

Els resultats d'un estudi de casos i controls recent mostren que l'ús prolongat (durant 2 anys o més) de fàrmacs que inhibeixen la producció d'àcid gàstric, tant els IBP com els antihistamínics H2, s'associa a un augment del diagnòstic de dèficit de vitamina B12.[9] Es van comparar 25.956 pacients amb dèficit de vitamina B12 amb 184.199 pacients sense dèficit de la vitamina. El tractament durant 2 anys o més amb IBP o amb antihistamínics H2 es va associar a un augment del risc de dèficit de vitamina B12. Per als IBP, la dosi més alta es va associar més a dèficit de vitamina B12 que dosis més baixes. La magnitud de l'associació era més forta en dones i en els grups més joves amb una supressió d'àcid més potent; amb els IBP el risc és més alt (OR=1,65) que amb els antihistamínics H2 (OR=1,25) i disminuïa després d'interrompre el tractament. No s'hi va observar una tendència significativa en augmentar la durada d'ús.

Recomanacions

Atès que en inhibir la producció d'àcid gàstric els IBP i els antihistamínics H2 poden reduir l'absorció de vitamina B12, si es considera necessari el tractament, es recomana:

- emprar la dosi més baixa possible que alleugi els símptomes (com omeprazol 10 mg al dia) o de manera intermitent segons els símptomes (omeprazol 10–20 mg al dia quan calgui) i
- avaluar de manera periòdica la necessitat d'un tractament a llarg termini i considerar-ne els riscos, sobretot en les persones d'edat avançada i amb elevada comorbiditat.

Amb les dades disponibles, no es recomana la vigilància de les concentracions de vitamina B12 ni l'administració profilàctica de suplements de vitamina B12 en tots els pacients tractats amb aquests fàrmacs. Sembla prudent, no obstant, una supervisió periòdica dels nivells de vitamina B12 en els pacients en tractament prolongat i amb més risc de dèficit, com les persones d'edat avançada.

Taula 1. Factors de risc de dèficit de vitamina B12.

Disminució de l'absorció a l'ili	
	Malaltia de Crohn
	Resecció de l'ili
	Infestació per tènies
Reducció del factor intrínsec	
	Gastritis atròfica
	Anèmia perniciosa
	Síndrome postgastrectomia
Genètics	
	Dèficit de transcobalamina II
Ingesta inadequada	
	Abús d'alcohol
	Persones d'edat avançada
	Vegetarians
Tractaments prolongats	
	Antihistamínics H2
	IBP
	Metformina

Bibliografia

1. PPIs in older people do you know the risks? NPS Medicinewise, 10 gener 2014.
2. Ús prolongat d'inhibidors de la bomba de protons i risc de fractures. Butll Groc. 2012;25:5-8.
3. Hipomagnesèmia per omeprazol i altres inhibidors de la bomba de protons. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2011;9:5-6.
4. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Adverse effects of proton pump inhibitors: should we worry about long-term exposure? Rev Med Interne. 2012;33:439-45.

5. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician. 2011;83:1425-30.
6. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. J Clin Epidemiol. 2004;57:422-28.
7. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? J Am Med Dir Assoc. 2008;9:162-7.
8. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:491-7.
9. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2013;310:2435-42.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:
http://www20.gencat.cat/

Ranelat d'estronci (▼Osseor®, ▼Protelos®): medicament d'ús restringit i diagnòstic hospitalari

La seguretat del ranelat d'estronci, que s'usa per al tractament de l'osteoporosi greu amb un risc elevat de fractures, ha estat avaluada en repetides ocasions.

L'abril del 2013, arran de la identificació d'un risc més elevat d'infart de miocardi en els pacients tractats amb ranelat d'estronci, es van restringir les condicions d'ús per tal de minimitzar el risc cardiovascular i es va iniciar una nova revisió de la seva relació benefici-risc a Europa (Butll Farmacovigilància de Catalunya 2013;11:8). Prèviament, també s'havia alertat dels riscos associats de tromboembolisme i reaccions cutànies greus (Butll Farmacovigilància de Catalunya 2012;10:7-8).

El passat gener l'AEMPS va comunicar la recomanació del Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància Europeu (PRAC) de suspendre la comercialització del ranelat d'estronci després que en la darrera revisió el balanç benefici-risc hagués resultat desfavorable, atès el risc cardiovascular i tromboembòlic associat al seu ús en el context d'una eficàcia limitada en la prevenció de fractures greus. Malgrat aquesta recomanació de retirada a Europa, el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea de Medicaments (EMA) ha considerat que l'increment del risc cardiovascular associat al ranelat d'estronci es pot controlar adequadament restringint el seu ús a pacients amb osteoporosi greu i alt risc de fractura, sense patologia cardiovascular (cardiopatia isquèmica, malaltia arterial perifèrica, malaltia vascular cerebral o hipertensió no controlada), i que no puguin utilitzar cap altra alternativa terapèutica.

A fi de garantir que el ranelat d'estronci s'utilitza exclusivament en la població de pacients en què actualment es considera que el balanç benefici-risc és favorable, l'AEMPS qualificarà aquest medicament de diagnòstic hospitalari.

Trobareu més informació a:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_02-2014-ranelato-estroncio.pdf

Altres informacions d'interès

Nova aplicació per a dispositius mòbils: aempsCIMA

El passat mes de gener l'AEMPS va presentar la nova aplicació aempsCIMA, que inclou la informació completa i actualitzada dels més de 15.000 medicaments autoritzats a Espanya. L'aplicació dóna accés a la fitxa tècnica i el prospecte en format pdf.

Es pot descarregar gratuïtament:
- A Google Play: https://play.google.com/store/apps/details?id=com.aventia.cimamobile
- A iTunes store: https://itunes.apple.com/es/app/aempscima/id783571602?mt=8

Trobareu més informació a:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2014/NI-AEMPS_01-2014-aplicacion-movil.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Montserrat Garcia, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003