

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 12, n.º 1 • enero - febrero 2014



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Copalchi: riesgo de hepatotoxicidad de una planta medicinal de uso en pacientes diabéticos
- Inhibidores de la bomba de protones y déficit de vitamina B12
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS
- Otras informaciones de interés

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

El uso creciente de determinadas plantas con una su- puesta actividad terapéutica sin control médico y ries- go de toxicidad grave comporta un problema de salud para la población.

Copalchi es el nombre con el que se conoce la planta medicinal *Coutarea latiflora* (sinónimo de *Hintonia la- tiflora*). Es un arbusto originario de México y Colombia, del cual se utiliza la corteza del tallo porque contiene un glucósido heterósido (coutareósido) que ha mostra- do una acción hipoglucemiante en ratas y conejos, y se usa popularmente como adyuvante en el manejo de la diabetes.¹ Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el que ejerce su acción hipoglucemiante y su efica- cia no está demostrada en humanos. Por otra parte, se han notificado y publicado 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 con otras plantas medicinales, y todos ellos se comerciali- zan como complementos dietéticos a través de canales de distribución no sanitarios y páginas web.² Algunos de ellos están disponibles en comprimidos, otros en extractos y también en bolsas para infusión.

■ Toxicidad hepática de los productos que contienen copalchi

En 2002 se publicó un caso de hepatotoxicidad asocia- do a Copaltra™, un preparado de plantas medicinales comercializado en Francia que contiene *Coutarea lati- flora* y *Centaurium erythraea*. Se trataba de una mujer de 49 años que presentó una hepatitis con ictericia a los tres meses de tomarlo y que se recuperó al retirar el producto. Las exploraciones complementarias descar- taron otras posibles causas de hepatitis.³ Este caso se añadía a otros cinco casos de hepatitis con el mismo preparado, que habían sido recogidos por el sistema de farmacovigilancia francés.⁴ El producto fue retirado en 1998 a causa de su balance beneficio-riesgo desfa- vorable.

En España, en 2007 se publicó una revisión de cinco ca- sos de hepatotoxicidad aguda atribuida al consumo de Copalchi y notificados en el Sistema Español de Farma- covigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV- H).⁵ En todos los casos se excluyeron otras causas de toxicidad hepática. El mecanismo por el que se produce la toxicidad hepática es desconocido, pero las caracte- rísticas de los casos, en los que no se observaron mani- festaciones de hipersensibilidad, sugieren una idiosin- crasia metabólica. Los autores proponían la inclusión de copalchi en la lista de productos de fitoterapia cono- cidos como potencialmente hepatotóxicos y alertaban sobre la necesidad de interrogar sobre el consumo de este y otros preparados de plantas a los pacientes con trastornos hepáticos.

La toxicidad de los productos que contienen copalchi es un problema de seguridad que preocupa al SEFV-H y que ha sido motivo de debate en varias ocasiones,

a raíz de la notificación de nuevos casos. A finales de 2013, el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña actualizó el análisis de los datos sobre este riesgo, y en el Comité Técnico del SEFV-H se puso de relieve la necesidad de tomar medidas para minimizarlo.

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

Hasta noviembre de 2013, el SEFV-H ha recibido un total de 16 notificaciones de sospecha de reacciones adversas en los que está implicado el copalchi. Catorce de ellas describen trastornos hepáticos y las otras dos corresponden a casos de hemólisis, uno de ellos con rhabdomiólisis. Diez de los casos han sido notificados en Cataluña.

En cuanto a copalchi en **presentaciones simples**, se han recibido tres casos de hepatitis asociadas al producto CH-14 Copalchi Bellsolá. Se trata de un hombre y dos mujeres de entre 55 y 64 años que presentaron hepatitis entre un mes y medio y 17 meses después de iniciar su consumo. Todos se recuperaron tras retirar el copalchi. Dos casos requirieron ingreso hospitalario y se descartaron causas alternativas. Con el producto Copalchi Soria Natural se han recibido dos notificaciones. Una corresponde a una mujer de 67 años que presentó hepatitis a los ocho meses de iniciar el consumo de este y otro producto dietético y mejoró con la retirada de ambos. Se descartaron causas alternativas digestivas, víricas y autoinmunes. La segunda corresponde a un caso publicado de rhabdomiólisis y hemólisis dos días después de iniciar el copalchi en un hombre de 58 años que cuatro años antes había presentado un cuadro clínico similar tras consumir el mismo producto.⁶ La reacción requirió ingreso hospitalario y se recuperó una semana después de suspender el consumo de copalchi. También se ha notificado una hepatitis en un hombre de 61 años en tratamiento de base con atorvastatina, pocos meses después de iniciar el consumo de Copalchi Herbapressa Eladiet. En este caso, la biopsia hepática sugería una hepatitis aguda autoinmune.

En **presentaciones compuestas**, se han recibido cuatro casos de hepatitis asociadas al producto Diasol DI-8 Bellsolá. Se trata de dos hombres y dos mujeres que presentaron hepatitis después de uno a tres meses de haber iniciado el consumo del producto. Dos casos requirieron ingreso hospitalario. Los cuatro pacientes se recuperaron con la retirada del producto y en todos ellos se descartaron causas alternativas.

En otras seis notificaciones en los que está implicado copalchi, se desconoce el producto comercial. Uno de los casos describe una anemia hemolítica en una paciente de 58 años que se recuperó al suspender copalchi. Los otros casos son cinco hepatitis que requirieron hospitalización, dos de ellas colestásicas, y otra es una hepatitis con componente autoinmune que

corresponde a un caso publicado.⁷ Cuatro pacientes se recuperaron y uno evolucionó a insuficiencia hepática con desenlace mortal en espera de trasplante.

Al riesgo de toxicidad hepática grave de copalchi, hay que añadir el riesgo que supone el uso de esta planta sin control médico en pacientes con diabetes.

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, de acuerdo con la citada ley, deberían ser objeto de la preceptiva evaluación y autorización previa a su comercialización.

■ Conclusión

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, Djeddar 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

Inhibidores de la bomba de protones y déficit de vitamina B12 ■

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son ampliamente prescritos, sobre todo en personas de edad avanzada, y a menudo sin una indicación adecuada.¹ Aunque en general son bien tolerados a corto plazo, cuando se utilizan de manera regular y en tratamientos prolongados se pueden asociar a algunos riesgos que, a pesar de ser raros, pueden ser graves, como fracturas,² infecciones intestinales, neumonía o hipomagnesemia.³ También pueden producir déficit de vitamina B12 al reducir su absorción.⁴

El déficit de vitamina B12 es frecuente en personas de edad avanzada. Un déficit prolongado de vitamina B12 se puede manifestar por alteraciones cutáneas (hiperpigmentación, vitíligo), gastrointestinales (glositis, ictericia), hematológicas (anemia macrocítica o megaloblástica, trombocitopenia) y neuropsiquiátricas (trastorno cognitivo o de la marcha, irritabilidad, neuropatía periférica, debilidad). Varios factores pueden aumentar el riesgo de carencia de vitamina B12 (véase la tabla 1).⁵

La vitamina B12, antes de unirse al factor intrínseco y ser absorbida en la parte terminal del íleo, debe ser liberada de las proteínas ingeridas por la dieta gracias a la acción del ácido gástrico. Por tanto, la supresión de la secreción de ácido gástrico producida por los IBP y los antihistamínicos H2 puede dar lugar a malabsorción de la vitamina B12, como se describe en las fichas técnicas de los IBP.

Los resultados de los estudios en personas de edad avanzada sobre la relación entre el uso de fármacos inhibidores de la secreción ácida gástrica y déficit de vitamina B12 han sido discordantes, probablemente debido al bajo número de pacientes incluidos. En un estudio en pacientes de 65 años o mayores con 53 casos de déficit de vitamina B12 y 212 controles, el uso actual durante más de 12 meses de IBP o de antihistamínicos H2 se asoció a un aumento del riesgo de déficit de vitamina B12 (OR=4,45; IC95% 1,47-13,34), tras ajustar por factores, como la edad, el sexo o la infección por *H. pylori*. El uso previo o a corto plazo de estos fármacos no comportó un aumento del riesgo.⁶ En un estudio cruzado con 542 pacientes de edad avanzada se observó que el uso prolongado de IBP se asociaba a una disminución de las concentraciones de vitamina B12, mientras que el uso prolongado de antihistamínicos H2 no se asoció.⁷ En cambio, en un estudio holandés con 125 pacientes mayores de 65 años tratados con IBP no se observó asociación entre el uso de IBP y déficit de vitamina B12.⁸

Los resultados de un estudio de casos y controles reciente muestran que el uso prolongado (durante 2 años o más) de fármacos que inhiben la producción de ácido gástrico, tanto los IBP como los antihistamínicos H2,

se asocia a un aumento del diagnóstico de déficit de vitamina B12.⁹ Se compararon 25.956 pacientes con déficit de vitamina B12 con 184.199 pacientes sin déficit de la vitamina. El tratamiento durante 2 años o más con IBP o con antihistamínicos H2 se asoció a un aumento del riesgo de déficit de vitamina B12. Para los IBP, la dosis más alta se asoció más a déficit de vitamina B12 que dosis más bajas. La magnitud de la asociación era más fuerte en mujeres y en los grupos más jóvenes con una supresión de ácido más potente; con los IBP el riesgo es más alto (OR=1,65) que con los antihistamínicos H2 (OR=1,25) y disminuía después de interrumpir el tratamiento. No se observó una tendencia significativa al aumentar la duración de uso.

■ Recomendaciones

Dado que al inhibir la producción de ácido gástrico los IBP y los antihistamínicos H2 pueden reducir la absorción de vitamina B12, si se considera necesario el tratamiento, se recomienda:

- utilizar la dosis más baja posible que alivie los síntomas (como omeprazol 10 mg al día) o de manera intermitente según los síntomas (omeprazol 10–20 mg al día cuando sea necesario) y
- evaluar de manera periódica la necesidad de un tratamiento a largo plazo y considerar los riesgos, sobre todo en las personas de edad avanzada con elevada comorbilidad.

Con los datos disponibles, no se recomienda la vigilancia de las concentraciones de vitamina B12 ni la administración profiláctica de suplementos de vitamina B12 en todos los pacientes tratados con estos fármacos. Parece prudente, sin embargo, una supervisión periódica de los niveles de vitamina B12 en los pacientes en tratamiento prolongado y con más riesgo de déficit, como las personas de edad avanzada.

Tabla 1. Factores de riesgo de déficit de vitamina B12.

Disminución de la absorción en el íleo

Enfermedad de Crohn
Resección del íleo
Infección por tenias

Reducción del factor intrínseco

Gastritis atrófica
Anemia perniciosa
Síndrome postgastrectomía

Genéticos

Déficit de transcobalamina II

Ingesta inadecuada

Abuso de alcohol
Personas de edad avanzada
Vegetarianos

Tratamientos prolongados

Antihistamínicos H2
IBP
Metformina

Bibliografía

1. PPIs in older people do you know the risks? NPS Medicinewise, 10 enero 2014.
2. Uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de fracturas. *Butlll Groc.* 2012;25:5-8.
3. Hipomagnesemia por omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones. *Butlll 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.

- Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2011;83:1425-30.
- Valuck RJ, Ruscini 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.
- 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.

- 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.
- 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.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www20.gencat.cat>

■ Ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®): medicamento de uso restringido y diagnóstico hospitalario

La seguridad del ranelato de estroncio, que se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis grave con un riesgo elevado de fracturas, ha sido evaluada en repetidas ocasiones.

En abril del 2013, a raíz de la identificación de un riesgo más elevado de infarto de miocardio en los pacientes tratados con ranelato de estroncio, se restringieron las condiciones de uso con el fin de minimizar el riesgo cardiovascular y se inició una nueva revisión de su relación beneficio-riesgo en Europa (Butll Farmacovigilància de Catalunya 2013;11:8). Previamente, también se había alertado de los riesgos asociados de tromboembolismo y reacciones cutáneas graves (Butll Farmacovigilància de Catalunya 2012;10:7-8).

En enero pasado la AEMPS comunicó la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) de suspender la comercialización del ranelato de estroncio tras resultar desfavorable el balance beneficio-riesgo, dado el riesgo cardiovascular y tromboembólico asociado a su uso en el contexto de una eficacia limitada en la prevención de fracturas graves. A pesar de esta recomendación de retirada en Europa, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha considerado que el incremento del riesgo cardiovascular asociado al ranelato de estroncio se puede controlar adecuadamente restringiendo su uso a pacientes con osteoporosis grave y alto riesgo de fractura, sin patología cardiovascular (cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad vascular cerebral o hipertensión no controlada), y que no puedan utilizar ninguna otra alternativa terapéutica.

Con el fin de garantizar que el ranelato de estroncio se utiliza exclusivamente en la población de pacientes en los que actualmente se considera que el balance beneficio-riesgo es favorable, la AEMPS calificará este medicamento de diagnóstico hospitalario.

Encontrarán más información en:

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

Otras informaciones de interés ■

■ Nueva aplicación para dispositivos móviles: aempsCIMA

El pasado mes de enero la AEMPS presentó la nueva aplicación aempsCIMA, que incluye la información completa y actualizada de los más de 15.000

medicamentos autorizados en España. La aplicación da acceso a la ficha técnica y el prospecto en formato pdf. Se puede descargar gratuitamente:

- En Google Play: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.aventia.cimamobile>
- En iTunes store: <https://itunes.apple.com/es/app/aempscima/id783571602?mt=8>

Encontrarán más información en:

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.

Comité 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

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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

<http://medicaments.gencat.cat>