



1. CAMBIOS EN LEGISLACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOVIGILANCIA.

2. COPALCHI: RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD DE UNA PLANTA MEDICINAL DE USO EN PACIENTES DIABÉTICOS.

3. REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B SECUNDARIA A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.

1. CAMBIOS EN LEGISLACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOVIGILANCIA.

Los cambios en la normativa europea sobre farmacovigilancia, han supuesto un cambio en las bases legales de la farmacovigilancia en la Unión Europea. La normativa ha llevado a la implantación de nuevas herramientas y procedimientos, en el ámbito europeo, con el fin de mejorar la eficiencia del seguimiento continuado de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos y tomar las medidas reguladoras pertinentes para que los beneficios superen los potenciales riesgos. Asimismo, impulsa la transparencia en el proceso de toma de decisiones y establece ciertos mecanismos para aumentar la participación de los ciudadanos.

Estos cambios suponen un gran impacto en las funciones y responsabilidades de los agentes implicados en la farmacovigilancia en nuestro país. Por tanto, en el terreno normativo, ha sido necesaria una actualización de la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, y principalmente la elaboración de un Real Decreto de Farmacovigilancia, en sustitución del anteriormente vigente. ([RD 577/2013](#), de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

PRINCIPALES NOVEDADES

- **Mayor coordinación a nivel europeo:** Se refuerza y armoniza la toma de decisiones en todos los Estados miembros con la creación del **Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC)**, en el que participa la AEMPS y el resto de agencias de medicamentos de los países de la UE.

- **Mejor comunicación de los riesgos de los medicamentos y participación ciudadana:** Se refuerza la comunicación y transparencia de los riesgos de los medicamentos. Los **medicamentos bajo seguimiento adicional** pasan a tener un distintivo específico (triángulo negro invertido) en la ficha técnica y prospecto para que tanto los profesionales sanitarios como los ciudadanos prioricen la notificación de sospechas de reacciones adversas. La lista de estos medicamentos se encuentra publicada en la web www.aemps.gob.es. Ligado con lo anterior, se facilitan los **mecanismos para la notificación de sospechas** de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia, tanto por los profesionales sanitarios como por los ciudadanos. En este sentido, se ha puesto en marcha el formulario online <https://www.notificaram.es>
- **Mayor vigilancia:** El nuevo Real Decreto establece mecanismos para que los laboratorios titulares de la autorización de comercialización sean **proactivos en la identificación de riesgos** asociados con los medicamentos aún no conocidos. Así, a través de los **planes de gestión de riesgos**, que deben presentar para cada uno de los medicamentos que se autoricen, deberán de diseñar estudios y estrategias para identificar, cuantificar y confirmar riesgos y para reducir su frecuencia de aparición o su impacto en términos de salud.

Desde la AEMPS se promoverá la realización de estudios que ayuden a evaluar posibles problemas de la seguridad de los medicamentos, así como la creación y mantenimiento de fuentes de información que hagan dichos estudios ágiles y eficientes, en este sentido la Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia ha firmado un convenio de colaboración con BIFAP (Base de datos de Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria).



2. COPALCHI: RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD DE UNA PLANTA MEDICINAL DE USO EN PACIENTES DIABÉTICOS

El uso creciente de determinadas plantas con una supuesta actividad terapéutica sin control médico y riesgo de toxicidad grave comporta un problema de salud para la población. La toxicidad de los productos que contienen copalchi es un problema de seguridad que preocupa al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (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 (*Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*. 2014; 12 (1): 1-2).

Copalchi es el nombre con el que se conoce la planta medicinal *Coutarea latiflora* (sinónimo de *Hintonia latiflora*). Es un arbusto originario de México y Colombia, del cual se utiliza la corteza del tallo porque contiene un glucósido heterósido (coutareósido) que ha mostrado una acción hipoglucemiante en ratas y conejos, y se usa popularmente como adyuvante en el manejo de la diabetes.² 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 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 comercializan

como complementos dietéticos a través de canales de distribución no sanitarios y páginas web.³ 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 asociado a Copaltra™, un preparado de plantas medicinales comercializado en Francia que contiene *Coutarea latiflora* 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 descartaron otras posibles causas de hepatitis.⁴ Este caso se añadía a otros cinco casos de hepatitis con el mismo preparado, que habían sido recogidos por el sistema de farmacovigilancia francés.⁵ 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 y notificados en el SEFV-H.⁶ 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 características de los casos, en los que no se observaron manifestaciones de hipersensibilidad, sugieren una idiosincrasia metabólica. Los autores proponían la inclusión de copalchi en la lista de productos de fitoterapia conocidos 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.

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 copalchi. Catorce de ellas describen trastornos hepáticos y las dos restantes 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 el

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 éste 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.⁷ 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 casos restantes son cinco hepatitis que requirieron hospitalización, dos de ellas colestásicas, y otra es una hepatitis con componente autoinmune que corresponde a un caso publicado.⁸ Cuatro pacientes se recuperaron y uno evolucionó a insuficiencia hepática

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.

Bibliografía

1. *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*. 2014;12 (1): 1-2
2. *Especies vegetales con posible actividad hipoglucemiante (IV): Plantas procedentes de medicinas tradicionales americanas*. *Panorama Actual del Medicamento* 2005; 29 (283): 373.
3. www.fitoterapia.net
4. Wurtz AS, Vial T, Isoard B, Saillard E. Possible hepatotoxicity from Copaltra, an herbal medicine. *Ann Pharmacother* 2002;36: 941.
5. 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.
6. 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.
7. Roca B. Rhabdomyolysis and hemolysis after use of *Coutarea latiflora*. *Am J Med* 2003; 115: 677
8. 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

3. REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B SECUNDARIA A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Tras la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia de un caso mortal de reactivación de hepatitis B en un paciente en tratamiento con rituximab se ha revisado el impacto que supone la reactivación de este virus cuando se realiza un tratamiento con inmunosupresores ([Nota Informativa 11/2014](#)). Aunque la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento inmunosupresor, es más frecuente que suceda al inicio o al final de éste, por el fenómeno de reconstitución inmunológica, se han llegado a notificar casos de reactivación de hepatitis B hasta 24 meses después de finalizar el tratamiento. Puede cursar desde una forma asintomática hasta una hepatitis

fulminante. Se han descrito reactivaciones de este virus en tres grupos de pacientes: los sometidos a quimioterapia para **tumores sólidos y hematológicos**, los tratados con **inmunomoduladores o tratamientos biológicos** y los sometidos a inmunosupresión por **trasplante de órganos sólidos**. Entre los medicamentos asociados a la reactivación del VHB se encuentra la **quimioterapia** tradicional (ciclofosfamida, metotrexato, mercaptopurina, fluorouracilo, gemcitabina, vinblastina, vincristina, etopósido, docetaxel, bleomicina, mitomicina, doxorubicina, epirubicina), **Anticuerpos Monoclonales** (rituximab, ofatumumab, tocilizumab, ustekinumab, alemtuzumab); **Anti-TNF**

(adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), y **corticosteroides** (dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona).

prednisona, prednisolona, metilprednisolona).

Se recuerda la necesidad de **realizar cribado de VHB** (HBsAg y anticuerpos anti-HBc) antes de iniciar tratamiento quimioterápico o inmunosupresor y se aconseja **seguir las recomendaciones** establecidas por la *European Association for the Study of the liver* (EASL), y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH); en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB.

- **Pacientes seronegativos para Hepatitis B:** se recomienda vacunación.
- **Pacientes con HBsAg positivo o bien con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos:** prueba de detección de ADN viral y se instaurará tratamiento con análogo de nucleótido hasta 12 meses después de finalizar la terapia inmunosupresora.
 - En los pacientes con HBsAg positivo: si los niveles de ADN en suero son bajos (<2.000 UI/ml) y está previsto tratamiento inmunosupresor durante un periodo de tiempo corto se recomienda administrar lamivudina; si

los niveles de ADN en suero son elevados y/o está previsto tratamiento inmunosupresor durante un largo periodo de tiempo se recomienda entecavir o tenofovir.

- En los pacientes con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos: si los niveles de ADN en suero son detectables se seguirá la misma pauta que los pacientes con HBsAg positivo; si los niveles de ADN en suero no son detectables se realizarán, en general, mediciones periódicas (entre 1 y 3 meses) de transaminasas y ADN, y se iniciará tratamiento con un análogo de nucleótido cuando se inicie la reactivación del virus. En pacientes con neoplasias hematológicas en tratamiento con rituximab y/o regímenes combinados en los que no se pueda garantizar realizar mediciones periódicas de ADN viral se iniciará tratamiento con lamivudina.

- **Pacientes con trasplante de médula ósea o células madre con anti-HBc positivos:** se administrará un análogo de nucleótido, si bien el tiempo de tratamiento no está establecido. **En pacientes receptores de trasplante de hígado HBsAg negativos de donadores anti-HBc positivo** se administrará un análogo de nucleótido de modo indefinido.

NOTIFICACIÓN ON LINE DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

www.notificaRAM.es

SUSCRIPCIÓN A BOLETINES

Envíe un e-mail a ciemps@listas.carm.es facilitando su nombre y apellidos, lugar de trabajo y e-mail

Se recuerda a los profesionales sanitarios el deber de notificar con celeridad al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de RAM, incluidas aquellas derivadas de cualquier uso al margen de los términos de la autorización de comercialización y abuso, así como errores de medicación, mediante los medios disponibles a tal efecto, según el art. 53 de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y el Art. 6 del RD 577/2013 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga cocimiento durante la práctica habitual y con prioridad:

- **Reacciones adversas graves**, es decir, que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen una discapacidad o invalidez significativa o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- **Reacciones adversas inesperadas** cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- Reacciones adversas relacionadas con **medicamentos sujetos a un seguimiento adicional**.

Para cualquier duda puede dirigirse a: CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Teléfono: 968 36 66 45/44 Fax: 968 36 59 40

e-mail: ciemps@listas.carm.es

Dirección: C/ Pinares nº6 bajo 30001—Murcia

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud: www.murciasalud.es/ciemps

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.

ISSN: 1135-2647 - D.L.: MU-1834-1993