

## Índice

1. *PIELenRed*: una plataforma para la investigación de las reacciones cutáneas graves
2. Copalchi: riesgo de hepatotoxicidad de una planta de uso en pacientes diabéticos
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

### ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/Ti poNoti.aspx?com=13>

### Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

#### Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.  
Carmen Ibáñez Ruiz

## PIELenRed: una plataforma para la investigación de las reacciones cutáneas

1

*Teresa Bellón, Gaston Roustan y Francisco J. de Abajo, en nombre del Consorcio PIELenRed*

### 1. Introducción

Las reacciones cutáneas a medicamentos representan una plétora de enfermedades cuyo espectro cubre desde reacciones exantemáticas leves hasta enfermedades muy graves potencialmente mortales. Las más graves incluyen la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), el síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET). Estas dos últimas se consideran hoy día variantes de gravedad de la misma entidad clínica.

La incidencia poblacional de las reacciones cutáneas graves (RCG) es muy baja (entre 1 y 3 casos por millón de habitantes por año para el SSJ/NET), lo que hace que su identificación en la fase pre-autorización de medicamentos sea prácticamente imposible y, por ello, son motivo habitual de notas informativas y medidas reguladoras que, en ocasiones, incluyen la retirada del mercado. Su baja frecuencia trae, además, como consecuencia la dificultad de su estudio, lo que requiere una colaboración multicéntrica y, en buena medida, multinacional.

### 2. Mecanismos patogénicos y marcadores de susceptibilidad

Estas enfermedades se consideran reacciones de hipersensibilidad no inmediata (hipersensibilidad tipo IV) mediada por linfocitos T.

Recientemente estas reacciones se han subclasificado en cuatro grupos (tipo IVA-IVd) considerando el patrón de citoquinas y la participación de otras poblaciones

celulares. En concreto el DRESS se englobaría dentro de las reacciones tipo IVb con un patrón de citoquinas Th2 y la participación de eosinófilos. SSJ/NET serían reacciones tipo IVc con predominio de linfocitos citotóxicos, y la PEAG sería del tipo IVd, caracterizada por una sobreproducción de IL-8 y neutrofilia.

Los primeros indicios de la participación de linfocitos T en estas reacciones fueron la presentación varios días después de la administración del fármaco y la reproducción del cuadro en pacientes con re-exposición al mismo, lo que sugiere la necesidad de sensibilización previa y la existencia de memoria inmunológica. En estudios histológicos se observa un infiltrado de linfocitos T en biopsias cutáneas y en estudios "in vitro" se pueden objetivar respuestas T específicas al fármaco en sangre periférica de los pacientes. La evidencia más importante en este sentido ha sido el desarrollo de clones de linfocitos T específicos de medicamentos.

Los estudios genéticos realizados en busca de marcadores de susceptibilidad han identificado a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) como los genes más relevantes, reforzando la importancia de una respuesta inmune específica siendo los alelos de HLA identificados específicos de fármaco y en ocasiones también de entidad clínica y de grupo étnico debido al elevado polimorfismo de los *loci* del MHC. Así por ejemplo, el HLA-B\*1502 se asocia con la aparición de SSJ/NET por carbamazepina en población china de etnia Han (OR=58.1); pero no en

individuos europeos. En cambio la susceptibilidad a desarrollar DRESS por carbamazepina se asocia con la presencia del alelo HLA-A\*3101 en ambas poblaciones (OR= 57.6 en población europea; OR= 23.1 en población china). La presencia del alelo HLA-B\*5801 confiere susceptibilidad a desarrollar tanto DRESS como SSJ/NET en ambos grupos étnicos. Asociaciones mucho más débiles se han encontrado para alelos HLA-clase II y PEAG.

**3. Presentación clínica de las RCG**

El **complejo SSJ/NET** es una reacción mucocutánea extensa, grave y potencialmente mortal en la que se produce una necrosis y desprendimiento generalizado de la epidermis similar a un gran quemado, con afectación multisistémica. Las manifestaciones clínicas comienzan a los 6-15 días de instauración del fármaco con una fase prodrómica caracterizada por fiebre y malestar general, apareciendo posteriormente una erupción cutánea distribuida por tronco y parte proximal de extremidades, diseminándose en pocas horas por toda la superficie corporal. En el SSJ se observan máculas eritemato-purpúricas de 1-2 centímetros (*spots*) y lesiones en diana con un centro oscuro

violáceo y un halo periférico eritemato-edematoso más claro. En la NET aparecen numerosas ampollas que se rompen con facilidad produciéndose un despegamiento espontáneo de la epidermis o por presión lateral (signo de Nikolski) y quedando grandes áreas denudadas. En ambos cuadros siempre hay afectación de las mucosas (labios, boca, genitales, ocular). Además se acompaña de alteraciones en otros órganos, como el pulmón (más frecuente), el sistema digestivo o el riñón, así como numerosas alteraciones electrolíticas (acidosis metabólica, reducción de bicarbonato sérico) que conllevan un aumento significativo de la mortalidad (hasta en el 30% de los casos de NET).

La **PEAG** se caracteriza por una erupción de innumerables pústulas pequeñas, superficiales, que comienza a las pocas horas o días de la administración del fármaco, localizándose en cara y grandes pliegues para posteriormente diseminarse por el tronco y extremidades. Se acompaña de fiebre, afectación del estado general y leucocitosis. La afectación de mucosas y de otros órganos es rara. Suele resolverse rápidamente y las complicaciones son poco frecuentes (mortalidad <2%).

El **DRESS** es otra toxicodermia

grave asociada a una morbi-mortalidad significativa. El periodo de latencia suele ser algo más largo y la evolución también más prolongada (más de 6 semanas). Comienza con un exantema generalizado de morfología variable, edema facial sin afectación mucosa, asociándose a alteraciones hematológicas características (eosinofilia y linfocitos atípicos), adenopatías y afectación de uno o varios órganos, especialmente el hígado.

**4. Manejo de las RCG**

El manejo de las RCG se basa en tres pilares:

- 1) Suspensión inmediata de los fármacos sospechosos.
- 2) Instaurar medidas de soporte, con un control estricto de las constantes, mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y de las funciones de los órganos afectados y, en los casos de SSJ/NET, derivando al paciente a Unidades de Grandes Quemados (en la Comunidad de Madrid: Hospital Universitario de Getafe y Hospital Universitario La Paz).
- 3) El tratamiento farmacológico de estos procesos sigue sin estar estandarizado, pero en la PEAG y el DRESS están indicados de primera línea los corticoides sistémicos y en el SSJ/NET se prefieren la ciclosporina o las inmunoglobulinas intravenosas,

**TABLA I. Características más relevantes de las Reacciones Cutáneas Graves**

	Inicio	Tipo de Lesiones	Nikolski	Fármacos más frecuentes	Mortalidad
<b>SSJ</b>	6-15 días	<i>Spots</i> Lesiones en Diana	Negativo	Sulfamidas Anticonvulsivantes Alopurinol	Baja
<b>NET</b>	6-15 días	Ampollas Despegamiento	Positivo	Sulfamidas Antoconvulsivantes	Alta
<b>PEAG</b>	1-7 días	Pústula	Negativo	β-lactámicos Macrólidos	Baja
<b>DRESS</b>	2 semanas- 2 meses	Polimorfismo	Negativo	Anticonvulsivantes Minociclina Piperacilina Abacavir	Baja

SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson; NET: Necrólisis Epidérmica Tóxica; PEAG: Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada; DRESS: Reacción a Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos.

aunque en algunos centros se siguen utilizando en ocasiones los corticoides sistémicos.

Los cuidados de enfermería cobran especial relevancia en la NET y están dirigidos a:

- 1) Minimizar el riesgo de sepsis.
- 2) Favorecer la reepitelización de la piel (preservando la epidermis desprendida) y mucosas.
- 3) Prevenir adherencias en las mismas.
- 4) Proporcionar medidas de confort, seguridad y confianza al paciente y a la familia.

## 5. El proyecto PIELenRed

**5.1. Organización.** El consorcio PIELenRed (Plataforma Interdisciplinar para la Investigación de Lesiones cutáneas graves en Red) nació en 2010 con la idea de generar una colaboración multicéntrica en España e integrarla en el consorcio internacional RegiSCAR (<http://regiscar.org>). Actualmente forman parte del Consorcio PIELenRed 10 hospitales de la Comunidad de Madrid (*vide infra*).

El equipo investigador está formado por distintos especialistas como dermatólogos, alergólogos, intensivistas, cirujanos plásticos, oftalmólogos, inmunólogos, anatomopatólogos, farmacéuticos, farmacólogos clínicos y personal de enfermería. La plataforma cuenta con el apoyo de la Academia Nacional de Dermatología y Venereología (sección Centro) y la Sociedad de Alergología e Inmunología (sección Madrid-Castilla La Mancha). En el Comité Científico del proyecto están representados tanto el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Los casos sospechosos de RCG son comunicados al centro coordinador del estudio y una enfermera se desplaza al centro correspondiente para gestionar, junto con los investigadores locales, la obtención del consentimiento informado, la recogida de

información clínica y la extracción y transporte de muestras biológicas. Posteriormente, se hace un seguimiento del paciente hasta que es dado de alta y hasta 1 año y 5 años después. La información es procesada e incluida en la base de datos del Consorcio y notificados tanto a RegiSCAR como al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Los casos son evaluados por los Comités de Validación de PIELenRed y de RegiSCAR.

**5.2. Objetivos.** El proyecto se articula en tres subproyectos: 1) Epidemiológico-clínico; 2) Biológico; y 3) Cuidados de enfermería, y persigue los siguientes objetivos:

1. Realizar una vigilancia epidemiológica de las RCG (registro de casos).
2. Estimar las incidencias específicas de RCG de cada uno de los medicamentos sospechosos (utilizando como complemento datos de BIFAP).
3. Analizar las diferencias en el manejo clínico y en los cuidados de enfermería en los diferentes hospitales de la red.
4. Evaluar la efectividad a corto y largo plazo de los diferentes tratamientos modificadores de la enfermedad (sobre la mortalidad y secuelas) y el impacto de los cuidados de enfermería (sobre la reepitelización y secuelas).
5. Mantener un biobanco de muestras biológicas.
6. Evaluar las distintas pruebas diagnósticas disponibles para identificar los fármacos responsables de la reacción (técnicas cutáneas, epicutáneas y test de transformación linfocitaria).
7. Cuantificar la asociación entre los alelos más frecuentes de HLA-I y HLA-II en los pacientes que desarrollan RCG.

**5.3. Datos:** Desde 2011 hasta abril de 2014 se ha detectado en la red un total de 94 casos, de los

cuales 78 han sido validados (DRESS: 38; SSJ/NET: 21; PEAG: 16; Eritema Exudativo Multiforme Mayor: 3). Hay 60 casos adicionales identificados, anteriores a 2011 (SSJ/NET: 46; DRESS:11; EEMM: 3), cuyos datos también se están recogiendo.

## 6. Conclusiones.

Las RCG son enfermedades de baja frecuencia pero con una gran repercusión tanto para la salud de los pacientes afectados como para la salud pública. Su estudio requiere estructuras cooperativas a escala internacional y un enfoque interdisciplinar. El proyecto PIELenRed, integrado en el Consorcio internacional RegiSCAR, pretende crear una plataforma de investigación que permita la vigilancia epidemiológica y el estudio integral de sus diversas facetas.

## Bibliografía

- Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentienta T, Keller M and Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanisms and clinical symptoms. *Med Clin N Am* 2010; 94: 645-664.
- Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127 (3 Suppl): S60-6
- Genin E, Chen DP, Hung SI, et al. HLA-A\*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2013 Dec 10. doi: 10.1038/tpj.2013.40.
- Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *JDDG* 2009; 7: 142-162.
- Sassolas B, Haddad C, Moekenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 60-8.



**Equipo investigador:**

**HU La Paz:** Teresa Bellón, Elena Ramírez, Rosario Cabañas, Ana Fiandor, Pedro Herranz, Jessica Bueno, Abelardo García de Lorenzo, Lucía Cachafeiro, Olga Hernández, Eva Montero; **HU de Getafe:** Carlos González-Herrada, Olga González, Olga Laosa, Miguel Ángel de la Cal, José Aramburu, Mercedes González, Amelia Moscoso, Yolanda Alonso, Irene Aparicio, Carolina Renilla, Laura Garrido, Mónica Ruíz, Patricia Castejón; **HU Príncipe de Asturias:** Francisco de Abajo, Alicia Quesada, M<sup>a</sup> José Sánchez, José Barbarroja, Yleana Medina, Victoria Lerma, Marta Macías, Rafael Toro; **HU Gregorio Marañón:** Manuel de Barrio, Celia Horcajada; **HU 12 de Octubre:** Ruth Barranco, Francisco Vanaclocha; **HU Puerta de Hierro-Majadahonda:** Concepción Payares, Cristina Avendaño, Gastón Roustán, Marta López; **HU Niño Jesús:** Carmelo Escudero; **HU La Princesa:** Javier Sánchez, Amaro García, Paloma de las Heras, Carlos

Blanco, Fernando Monasterio, Antonio Reyes, Ana del Rey, Carmen del Arco, Carmen Suárez, Francisco Abad, Dolores Ochoa, Carmen Verge, Antonio García; **H Infanta Sofía:** M<sup>a</sup> Antonia Padial, Rosa M<sup>a</sup> Díaz; **HU Ramón y Cajal:** Ernesto Muñoz-Jato, Emiliano Grillo; **Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid:** Carmen Esteban; **Agencia Española de Medicamentos y PS:** Elisa Martín, Miguel Gil, Dolores Montero.

**Cómo contactar:**

Victoria Lerma (coordinadora del registro).  
e-mail: victoria.pielenred@gmail.com  
Blog: <http://pielenred.hol.es/PIELenRed/>

**Aspectos ético-legales:**

El proyecto cuenta con el dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica del HU "Príncipe de Asturias" (fecha: 28 de julio de 2010), que, de acuerdo con

la Orden Ministerial SAS/3470/2009, es válido para todos los hospitales de España. Así mismo, dado que se pueden incluir menores de edad, se informó del mismo al Ministerio Fiscal con fecha 21 de octubre de 2010. La AEMPS clasificó el estudio como EPA-AS (fecha: 30 de julio de 2010) y otorgó la autorización para el mismo con fecha 10 de septiembre de 2010.

**Fuentes de financiación:** El proyecto PIELenRed ha recibido financiación de la AEMPS para la creación y mantenimiento de la base de datos, así como del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad y del FIS, tanto para el subproyecto epidemiológico-clínico (EC10-261 y PI12/02267) como para el subproyecto biológico (EC10-349 y PI13/01768). El subproyecto de cuidados de enfermería ha recibido el premio del XXXIV Certamen de Enfermería San Juan de Dios.

## 2

**Copalchi: Riesgo de hepatotoxicidad de una planta medicinal de uso en pacientes diabéticos**

Reproducido con permiso del [Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2014;12 \(1\): 1-2](#)

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.

**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<sup>1</sup>. 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<sup>2</sup>. 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 completentarias descartaron otras posibles causas de hepatitis<sup>3</sup>. Este caso se añadía a otros cinco casos de hepatitis con el mismo preparado, que habían sido recogidos por el sistema de farmacovigilancia francés<sup>4</sup>. 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 al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H)<sup>5</sup>. 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.

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 dos restantes corresponden a casos de hemólisis, uno de ellos con rabdomiolisis. Diez de los casos han sido notificados en Cataluña.

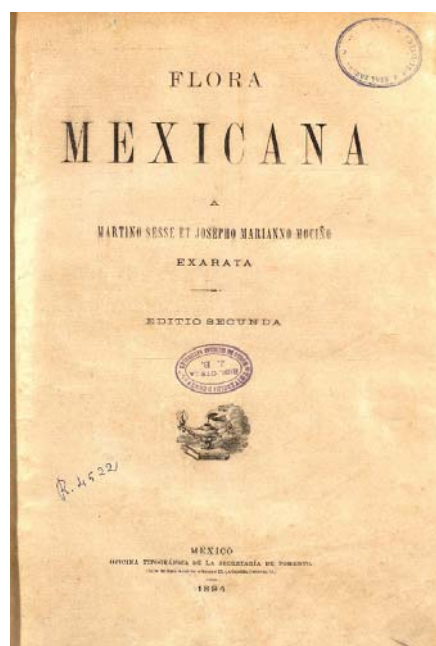
En cuanto a copalchi en **presentaciones simples**, se han recibido tres casos de hepatitis asociadas al producto CH-14 Copalchi Bellsolá. Se trata de un hombre y dos mujeres de entre 55 y 64 años que presentaron hepatitis entre un mes y medio y

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 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 rabdomiolisis 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<sup>6</sup>. 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 Herbabpressa 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<sup>7</sup>. 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 en pacientes con diabetes, sin control médico.



Aunque los productos que contienen copalchi se comercializan como complementos dietéticos, éstos no se ajustan a la definición legal de complemento dietético<sup>8</sup> 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](http://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](http://www.boe.es/boe/dias/2009/10/09/pdfs/BOE-A-2009-16109.pdf)

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

# 3

### LENOGRASTIM (GRANOCYTE®): RIESGO DE SÍNDROME DE FUGA CAPILAR EN PACIENTES CON CÁNCER Y EN DONANTES SANOS

Se han notificados casos del Síndrome de fuga capilar (SFC) en pacientes tratados con lenograstim, tanto en pacientes en tratamiento con quimioterapia, como en donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras hematopoyéticas a sangre periférica. Estos episodios (caracterizados por la aparición de hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración) varían en cuanto a su gravedad y frecuencia

pero podrían llegar a provocar la muerte del paciente.

- Los profesionales sanitarios deben realizar un estrecho seguimiento de los pacientes y donantes sanos a los que se les esté administrando lenograstim a fin de detectar síntomas de SFC y si apareciesen administrar inmediatamente tratamiento sintomático adecuado (que puede llegar a incluir los cuidados intensivos).
- Se debe informar a los pacientes y donantes sanos a los que se les administre lenograstim sobre la

importancia de ponerse en contacto con su médico inmediatamente, en caso de que desarrollen síntomas (a menudo con un inicio rápido) tales como edema parcial o generalizado (que puede asociarse a una disminución en la frecuencia de la micción), disnea, sensación de plenitud abdominal y astenia.

- Los beneficios de lenograstim siguen siendo superiores a sus riesgos cuando el medicamento se utiliza para las indicaciones actualmente autorizadas.



### **INTERACCIÓN ENTRE CLINDAMICINA Y ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (WARFARINA, ACENOCUMAROL): POSIBLE INCREMENTO DEL INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR)**

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha evaluado una señal de seguridad en relación con la posible interacción de clindamicina con warfarina, para lo que ha revisado todos los datos disponibles sobre esta posible interacción con otros antagonistas de la vitamina K como el acenocumarol, no solo con warfarina.

La evaluación de la información disponible (procedente de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, de la literatura científica y aportada por el Titular de la Autorización de Comercialización) ha concluido que se puede presentar un incremento de las pruebas de coagulación (INR) y/o hemorragia cuando se utilizan simultáneamente clindamicina y anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina en España).

Esta información se incluirá en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos de administración sistémica que contienen clindamicina, como ya figura en otros antibióticos y antiinfecciosos.

Datos limitados procedentes de la literatura científica sugieren que el incremento en el INR puede ser algo mayor con clindamicina respecto a otros antibióticos de amplio espectro. Parecen existir dos posibles mecanismos capaces de explicar este efecto: la acción que ejerce la clindamicina sobre la flora intestinal y en consecuencia sobre la síntesis y absorción de la vitamina K (el de mayor impacto) y una posible interacción farmacocinética entre la clindamicina y el enantiómero R de la warfarina.

Se recomienda a los profesionales sanitarios monitorizar más frecuentemente el INR durante el uso de clindamicina en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

### **INSUFICIENCIA RENAL DEBIDA A LA INTERACCIÓN ENTRE TENOFOVIR Y AINE**

El PRAC ha estado evaluando el posible incremento del riesgo de sufrir fracaso renal agudo cuando se administran concomitantemente TDF y AINE. Los datos procedentes de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de la literatura sugieren que la administración conjunta de ambos tipos de medicamentos (en particular si se utilizan dosis altas de AINE o varios AINE al mismo tiempo) expone a los pacientes a un mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal, especialmente si, además, presentan factores de riesgo adicionales.

El PRAC ha recomendado actualizar la ficha técnica y el prospecto de todos los medicamentos con Tenofovir para incluir este riesgo y se ha solicitado al Titular de la Autorización de Comercialización de Viread® que estudie la viabilidad de llevar a cabo un estudio de interacción farmacocinética implicando a tenofovir y a cada uno de los AINE de forma individual para evaluar su efecto sobre el aclaramiento del nucleótido.

### **USO COMBINADO DE MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (IECA / ARA II): RESTRICCIONES DE USO**

El PRAC ha finalizado la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), constituidos por los inhibidores de la enzima convertidora de angio-

tensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y aliskireno (inhibidor directo de la renina). Ha concluido que el uso combinado de IECA, ARA II o aliskireno incrementa el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia. Además, no se han observado beneficios adicionales significativos de la terapia combinada frente a la monoterapia en términos de mortalidad global ni de morbilidad cardiovascular o renal.

En consecuencia las recomendaciones del PRAC son:

- No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.
- En los casos en los que esta combinación se considerase imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, llevándose a cabo una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.
- **Está contraindicada la combinación de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes**
- Candesartan y valsartan se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con un IECA en aquellos pacientes que se mantienen sintomáticos, a pesar de una terapia óptima, y que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides (espironolactona y eplerenona).

**Las notas informativas completas están disponibles en**

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm> y en

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>

[http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas\\_segProfSani.htm](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm)

**Puede suscribirse a la información de seguridad en**

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

# RAM

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Reacciones que deben ser notificadas

- **Medicamentos de especial seguimiento, identificados con el triángulo negro, todas las reacciones adversas.**
- **Para todos los medicamentos**
  - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
  - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO  
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA  
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a  
**Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid**  
**Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios**  
**Sub Gral de Evaluación y Control**  
**D Gral de Ordenación e Inspección**  
C/ Espronceda, 24 - 4ª Planta - 28003 MADRID - Tfno. 91 370 2809/17 - Fax 91 335 2560  
Correo Electrónico: [cfv.cm@salud.madrid.org](mailto:cfv.cm@salud.madrid.org)  
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>  
Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

#### Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>  
o en  
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>