

# Hepatitis aguda asociada al consumo de Copalchi.

## A propósito de 5 casos

Miguel Bruguera<sup>a</sup>, Samuel Herrera<sup>a</sup>, Edurne Lázaro<sup>b</sup>, Mariano Madurga<sup>b</sup>, Marta Navarro<sup>c</sup> y Francisco J. de Abajo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>b</sup>División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid. España.

<sup>c</sup>Centro de Atención Primaria Rosellón. Barcelona. España.

### RESUMEN

El uso de hierbas medicinales con supuesta actividad terapéutica está creciendo. Estas medicinas las suele tomar el paciente por propia iniciativa y, a menudo, con desconocimiento por parte de su médico. Se pueden tomar en forma de infusiones o extractos líquidos.

En los últimos años se ha ido conociendo que estos remedios naturales no están exentos de riesgo, especialmente riesgo de interacción con otras medicaciones o hepatotoxicidad que puede variar desde formas asintomáticas a necrosis hepática masiva.

Describimos 5 pacientes notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de productos medicinales de uso humano. Todos los pacientes desarrollaron hepatitis aguda durante el tratamiento con Copalchi durante varios meses, que se resolvió al parar la toma de esta sustancia. La revisión sistemática de la literatura revela la existencia de otras 6 notificaciones de hepatotoxicidad inducida por Copalchi.

man use. All the patients developed acute hepatitis during Copalchi treatment lasting several months, which resolved after discontinuing intake of this substance. Systematic examination of the literature revealed the existence of 6 other reported cases of suspected Copalchi-induced hepatotoxicity.

### INTRODUCCIÓN

Los tratamientos con plantas medicinales a las que se atribuyen propiedades terapéuticas son cada día más frecuentes<sup>1,2</sup>. Habitualmente se administran al margen de la medicina oficial, de modo que los médicos suelen ignorar cuáles de sus pacientes toman estos productos. Algunas veces se toman en forma de coccciones de hojas o de corteza de la planta, y otras en forma de solución acuosa o alcohólica.

En los últimos años se ha ido tomando conciencia de que estos remedios naturales no están desprovistos de riesgos, especialmente de interferencia con la acción de otros fármacos<sup>3</sup> o de hepatotoxicidad, que puede variar desde formas asintomáticas hasta necrosis hepática masiva<sup>4-8</sup>.

Describimos una serie de 5 pacientes notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) que presentaron una hepatitis aguda durante un tratamiento con Copalchi, de varios meses de duración, y que se resolvió al suprimir el consumo de este producto. El examen sistemático de la literatura médica ha puesto de manifiesto la existencia de otros 6 casos de presunta hepatotoxicidad por esta sustancia descritos con anterioridad<sup>9,10</sup>.

### ACUTE HEPATITIS ASSOCIATED WITH COLPACHI INTAKE. APROPOS OF 5 CASES

The use of herbal medicines believed to have therapeutic properties is becoming increasingly widespread. These medicines are usually taken by patients on their own initiative and physicians are often unaware of which patients are taking these substances. Herbal medicines can be taken in the form of teas, powders, and liquid extracts.

In the last few years, it has come to light that these natural remedies are not free of risks, especially the risk of interaction with other drugs or hepatotoxicity, ranging from asymptomatic forms to massive hepatic necrosis.

We describe a series of 5 patients notified to the Spanish Pharmacovigilance System of medicinal products for hu-

### OBSERVACIONES CLÍNICAS

#### Caso 1

Varón de 64 años de edad, con hiperglucemia moderada e hipercolesterolemia, en tratamiento dietético. Operado de hemorroides y fisura anal en julio de 2005.

En septiembre de 2005, en un control analítico rutinario, se comprobó una ligera elevación de transaminasas (AST 59 U/l y ALT 130 U/l), que había aumentado en un examen efectuado en septiembre del mismo año (AST 103 U/l, ALT 215 U/l). El paciente se hallaba asintomático. En

Correspondencia: Dr. M. Bruguera.  
Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic.  
Villarroel, 172. 08028 Barcelona. España.

Recibido el 4-10-2006; aceptado para su publicación el 8-10-2006.

TABLA I. Resultados de las pruebas hepáticas en el caso 1

	Mayo 2005	Septiembre 2005	Noviembre 2005	Enero 2006	Abril 2006	Julio 2006
AST (U/l)	59	103	194	72	51	33
ALT (U/l)	130	215	403	142	90	45
GGT (U/l)	34	39	54	45	29	19
Bilirrubina (mg/dl)	0,6	0,7	0,6	0,8	0,8	0,8

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa.

octubre había empeorado analíticamente (AST 194 U/l y ALT 403 U/l), por lo que fue remitido al hospital.

Cuando fue visitado en enero de 2006, el paciente se encontraba bien y la exploración física no revelaba anomalías. Los exámenes de laboratorio mostraban AST 72 U/l, ALT 142 U/l, GGT 45 U/l, fosfatasas alcalinas 260 U/l, bilirrubina, 0,8 mg/dl, glucemia 81 mg/dl, colesterolemia 249 mg/dl, ferritina 572 ng/ml y ceruloplasmina 23 mg/dl.

Los marcadores serológicos de infección por los virus de la hepatitis A (IgM anti-VHA), B (IgM anti-HBc y HBsAg) y C (anti VHC), así como los autoanticuerpos (antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosomas de hígado y riñón), fueron negativos.

El paciente no tomaba alcohol, ni estaba expuesto a ningún tóxico industrial. Estaba en tratamiento con tramadol (150 mg/día) desde septiembre de 2005 por un dolor lumbar y con lorazepam (1 mg/día) desde junio de 2004. Además, explicó que tomaba diariamente 4-6 comprimidos de 400 mg de CH-14 Copalchi (Laboratorio Bellsolá), que contienen corteza micronizada de *Coutarea latiflora*, con finalidad hipoglucemiante, desde junio de 2004.

En los análisis sucesivos, efectuados con posterioridad a la supresión del Copalchi, se comprobó una reducción progresiva de los valores de transaminasas y de GGT, hasta que en julio de 2006 alcanzaron valores casi normales (tabla I).

Ante la sospecha de hepatitis tóxica por Copalchi se decidió reiniciar el tratamiento con tramadol y lorazepam en mayo de 2006, sin observar elevación de las transaminasas.

### Casos 2-5

De los casos notificados al SEFV-H se dispone de una información más abreviada, que se resume en la tabla II. Se trata de 3 varones y una mujer, de edades comprendidas entre los 59 y los 77 años. Dos pacientes habían tomado únicamente Copalchi y otros 2 habían tomado un preparado fitoterápico, Bellsolá DY-8 Diasol Diabetes, en cuya composición se incluye Copalchi, junto con otras sustancias no conocidas como hepatotóxicas, *Centaurea menor* (*Centaureum erythraea*), Diente de león (*Taraxacum officinale*), Ortiga blanca (*Lamium album*), y Travalera (*Centaurea aspera*). Dos pacientes tomaban otros fármacos además de Copalchi. Uno de ellos tomaba atorvastatina desde hacía 8 años y otro glibenclamida y enalapril desde hacía un año.

El período de latencia, es decir, el intervalo entre el inicio del tratamiento con Copalchi y la aparición de los síntomas de hepatitis, fue muy variable: entre 1 y 9 meses.

Dos pacientes presentaron una hepatitis aguda colestásica que requirió ingreso hospitalario, y uno una hepatitis anictérica. En 3 de los 4 casos, la supresión del tratamiento se efectuó después de la normalización de las pruebas hepáticas. La duración de la hepatitis osciló entre 2 y 4 meses. En el cuarto caso la notificación de la reacción adversa al SEFV se hizo antes de que se hubiera producido la recuperación de la hepatitis, y desconocemos su evolución ulterior.

TABLA II. Datos clínicos de los casos 2, 3, 4 y 5

Caso	Edad (años) y sexo	Latencia (meses)	Patrón clínico	Duración RAM (meses)	Datos bioquímicos
2	59, V	13	Hepatitis común	4	
3	59, V	9	Hepatitis colestásica	desconocida	
4	71, V	5	Hepatitis colestásica	4	Bil = 17; AST = 626; ALT = 865; GGT = 100
5	77, M	2	Hepatitis anictérica	2	Bil = 1,34; AST = 497; ALT = 755; GGT = 116

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; Bil: bilirrubina sérica; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa; M: mujer; RAM: reacción adversa medicamentosa; V: varón.

El diagnóstico de hepatitis tóxica se presumió en todos estos casos por la negatividad de los marcadores serológicos de infección por los virus de la hepatitis, la ausencia de otra posible etiología y la normalidad de la ecografía abdominal, que eliminaba la posibilidad de una enfermedad biliar.

### DISCUSIÓN

En los 5 casos que presentamos se estableció el diagnóstico de hepatitis tóxica atribuida al Copalchi por las siguientes razones: a) ausencia de criterios a favor de otra etiología; b) Copalchi era la única sustancia exógena a la que habían estado expuestos 3 de los pacientes, y c) la elevación de transaminasas fue disminuyendo de modo progresivo hasta su normalización o casi normalización en los meses que siguieron a su supresión. Dos pacientes recibían otros fármacos que se han relacionado con episodios de hepatotoxicidad (atorvastatina<sup>11</sup>, glibenclamida<sup>12</sup> y enalapril<sup>13</sup>), pero la prolongada duración del tratamiento sin que hubiera aparecido antes la reacción adversa hace improbable su responsabilidad en el episodio actual de hepatitis.

En el primer caso descrito no se consideró oportuno someter al paciente a una nueva exposición del fármaco, como prueba diagnóstica, por razones éticas y porque dado el prolongado período de latencia, el paciente hubiera probablemente requerido un seguimiento prolongado antes de poder constatar la reaparición del daño hepático.

El mecanismo de acción de la toxicidad hepática del Copalchi es probablemente de origen metabólico, ya que en ninguno de los casos que se presentan aquí, ni en los casos publicados por Vial et al<sup>10</sup>, se observaron manifestaciones de hipersensibilidad, como fiebre o eosinofilia.

Copalchi es una denominación que se aplica a diversas plantas de la familia de las rubiáceas que crecen en regiones subdesérticas, especialmente en México y Colombia, como la *Coutarea latiflora*, denominada también *Hintonia latiflora*, y la quina blanca (*Strychnos pseudoquina*), así como algunas euforbiáceas, como el *Crotón niveus* o el Copalchi blanco (*Crotón pseudoquina*)<sup>14</sup>.

La corteza de la *C. latiflora* contiene un glucósido heterósido amargo, denominado coutareósido, que le confiere una acción hipoglucemiante, demostrada en el conejo<sup>15</sup>, por lo que se ha propuesto como tratamiento coadyuvante de la diabetes, a pesar de que no haya estudios clínicos que demuestren su utilidad en el tratamiento de esta enfermedad en humanos.

Hay preparados comerciales en España que contienen exclusivamente Copalchi, en comprimidos con corteza micronizada (CH-14 Copalchi), extracto (Copalchi Artesa-

nía Agrícola y Copalchi Robis), bolsas para infusión (Copalchi Bellsola), extracto seco, fluido y concentrado (Copalchi Botanix), extracto seco nebulizado (Copalchi Densa), extracto seco en glicerina vegetal (Copalchi Soria Natural), corteza (Copalchi Planta-Pol), extracto fluido (Copalchi Prodiel y Copalchi Santiveri) y otros que contienen Copalchi con otras plantas medicinales (Bellsola DY-8 Diabetes, Abad Hamón Coadyuvante dieta para diabéticos, Combiner-14 Diabetes, Robis D-1 Diabetes, Mixtract The 4 Antidiabético).

Además de estos 5 casos, se han comunicado hasta el momento otros 6 casos de hepatotoxicidad asociada al consumo de Copalchi en Francia<sup>9,10</sup>. Todos cursaron como una hepatitis aguda icterica, aparecida entre 8 días y 10 semanas tras iniciarse el tratamiento, que remitió sin dejar secuelas una vez interrumpido éste. En todos los casos se excluyeron razonablemente las causas de enfermedad hepática aguda. En nuestros pacientes la expresividad clínica de la enfermedad fue más variable, ya que hubo formas asintomáticas, hepatitis colestásicas y hepatitis de curso común, sin que se observara ningún caso de hepatitis grave. El período de latencia en nuestros casos fue también más prolongado. Estas diferencias en la forma de presentación y en el período de latencia son habituales en las hepatitis tóxicas causadas por otros agentes terapéuticos. En el caso de la toxicidad por Copalchi puede explicarse por las diferencias entre unos productos y otros respecto a la cantidad de Copalchi que contienen y la mayor o menor manipulación de la sustancia, cuyos componentes en cantidades diferentes podrían ser la causa del daño hepático. Un ejemplo reciente fue la retirada de los mercados español y francés de un particular extracto alcohólico de té verde (Exolise). Ningún otro preparado farmacéutico se retiró<sup>16,17</sup>: extracto fluido, percolado, etc., o incluso la planta entera, té verde (*Camellia sinensis*) usada en infusión.

Estas observaciones refuerzan la idea de que ante todo caso de hepatitis aguda de causa indeterminada debe investigarse el consumo de preparados herbarios. Se debe sospechar la hepatotoxicidad del preparado que el paciente esté consumiendo, aunque lo haga desde mucho tiempo antes. Copalchi debería sumarse a la lista de productos fitoterápicos conocidos como potencialmente hepatotóxicos<sup>4,6,8</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los Centros Autonómicos del Servicio Español de Farmacovigilancia y a los médicos notificadores su colaboración.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Koretz RL, Rotblatt M. Complementary and alternative medicine in gastroenterology: the good, the bad, and the ugly. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:957-67.
2. Levy C, Seeff LD, Lindor KD. Use of herbal supplements for chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:947-56.
3. Tirona RG, Bailey DG. Herbal product-drug interactions mediated by induction. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:677-81.
4. Andrade RJ, Lucena MI, Garcia-Cortés M. Hepatotoxicidad por infusión de hierbas. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:327-32.
5. Stedman C: Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis*. 2002;22:195-206.
6. Pittler MH, Ernst E. Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal products. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:451-71.
7. Schiano TD. Hepatotoxicity of complementary and alternative medicines. *Clin Liver Dis*. 2003;7:453-73.
8. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol*. 2005;43:901-10.
9. Wurtz AS, Vial T, Isoard B, Saillard E. Possible hepatotoxicity from Copaltra, an herbal medicine. *Ann Pharmacother*. 2002;36:941-2.
10. Vial T, Wurtz AS, Liautard C, Djeddar S. Hepatitis induced by herbal medicines: a report of 5 cases [abstract]. Presented at 6th Annual Meeting of the European Society of Pharmacovigilance. Budapest, 28-29 de septiembre de 1998.
11. Clarke AT, Mills PR. Atorvastatin associated with liver disease. *Dig Dis Liver*. En prensa 2006.
12. Ingelmo M, Vivancos J, Bruguera M, Sierra J, Balcells A. Vasculitis por hipersensibilidad y hepatitis granulomatosa inducida por glibenclámda: descripción de un caso. *Med Clin (Barc)*. 1980;75:306-8.
13. González de la Puente MA, Calderón E, Espinosa R, Rincón M, Varela JM. Fatal hepatotoxicity associated with enalapril. *Ann Pharmacother*. 2001;35:1492.
14. Paris RR, Bastien M. Action hypoglycémiant des Copalchis. *Ann Pharmac Franç*. 1960;18:205-19.
15. Peris JB, Stübing G, Vanaclocha B. Fitoterapia aplicada. Valencia: MI Colegio Oficial de Farmacéuticos; 1995. p. 236.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Exolise®: extracto etanólico de *Camellia sinensis* (té verde). Nota informativa 2003/03, 7 de abril de 2003. Disponible en: <http://www.aged.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/exolise.htm>
17. Pedros C, Cereza G, García N, Laporte JR. Hepatotoxicidad por extracto etanólico seco de *Camellia sinensis*. *Med Clin (Barc)*. 2003;12:598-9.