

Hepatitis inducida por tóxicos

EPIDEMIOLOGÍA

 MEC. TOXICIDAD *pág. 190*

 FORMAS CLÍNICAS AGUDAS *pág. 197*

 FORMAS CRÓNICAS *pág. 203*

 RAÚL J. ANDRADE^a,
 M. ISABEL LUCENA^b
 Y RAQUEL CAMARGO^b
^aUnidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. ^bServicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Epidemiología de la hepatitis tóxica

Puntos clave

El proceso actual de desarrollo de los medicamentos no elimina el riesgo asociado de toxicidad hepática. Los medicamentos nuevos, con una permanencia inferior a 2 años en el mercado, deben ser objeto de especial precaución.

Cualquier medicamento, producto de herboristería o suplemento dietético se debe considerar potencialmente responsable de un cuadro hepático para el que no se haya encontrado una etiología específica. La probabilidad de un origen tóxico aumenta para las hepatitis agudas que ocurren en sujetos mayores de 50 años, particularmente del sexo femenino y en politerapia.

La incidencia exacta de enfermedad hepática tóxica es desconocida pero, sin duda, está infraestimada a partir de las notificaciones espontáneas. Así, la comunicación de más de un caso atribuido a un fármaco en un período breve de tiempo generaría una señal de alerta de farmacovigilancia y sugiere una incidencia de magnitud considerable.

La incidencia de hepatotoxicidad permanece estable para la mayoría de los compuestos.

Las lesiones hepáticas de naturaleza tóxica se han convertido, en el inicio del nuevo siglo, en un desafío constante para los clínicos, la industria farmacéutica y los organismos reguladores (agencias estatales de farmacovigilancia). La razón de tal fuente de conflicto estriba, de una parte, en la dificultad de establecer la relación de causalidad entre un determinado acontecimiento hepático y la exposición a un agente farmacológico, toda vez que el daño hepático ocurre casi siempre de forma inesperada y marginal en el contexto de una población tratada sin incidencias con el medicamento y no existen parámetros específicos de toxicidad hepática que permitan imputar al agente con certeza; y de otra, en la imposibilidad actual de predecir de manera fiable, desde los estudios clínicos de la fase de desarrollo, la seguridad de un medicamento. De este modo, la hepatopatía tóxica no solamente no parece ver disminuida su incidencia, sino que es un diagnóstico cada vez más frecuente en las unidades clínicas que atienden pacientes hepáticos. Por otra parte, al ser un acontecimiento adverso de enorme gravedad potencial, se ha erigido en la primera causa de suspensión de comercialización y restricción de indicaciones de fármacos¹.

Epidemiología de la hepatitis tóxica

El número de fármacos, agentes químicos y xenobióticos capaces de inducir lesión hepática es sorprendentemente elevado. La base de datos bibliográfica francesa HEPATOX, que indexa todas las publicaciones aparecidas sobre hepatotoxicidad debida a agentes farmacológicos y que se actualiza periódicamente², indica que el número de fármacos incriminados en incidencias de hepatotoxicidad supera en la actualidad los 1.100, lo que deja a muy pocos compuestos comercializados al margen; pero la

cifra sería aún mayor si incluyesen tóxicos domésticos o industriales, drogas de abuso y remedios de herboristería³. Sin embargo, la información epidemiológica sobre el efecto tóxico de los fármacos en el hígado es escasa y fragmentaria. Tradicionalmente, el enfoque epidemiológico se ha aplicado al posible efecto carcinogénico de tóxicos industriales o ambientales, pero la capacidad de producir lesión hepática aguda o crónica tanto de estas sustancias como de fármacos de uso común ha recibido una atención epidemiológica limitada⁴.

Si bien entre las causas de un síndrome hepático la etiología tóxica es, en general, menos frecuente que otras, su prevalencia depende del tipo de síndrome hepático y de otros factores; por ejemplo, la causa tóxica sería la primera a considerar en una mujer mayor de 50 años, polimedica, que se presenta con una hepatitis aguda^{3,4}. Por otra parte, evidencias recientes sugieren que una proporción significativa de casos de hepatitis aguda y especialmente de fallo hepático fulminante, que se consideran idiopáticos tras una evaluación etiológica exhaustiva, podría deberse a fármacos, a veces tomados como automedicación⁵⁻⁷. Un estudio prospectivo recientemente publicado que cubre un período de 6 años en el área de Cataluña demostró que 103 de 107 pacientes (96%) con hepatitis aguda grave idiopática habían estado expuestos a fármacos durante el período inmediatamente anterior al inicio del cuadro⁷. Este aspecto había ya suscitado el interés de los investigadores clínicos y de algunas iniciativas, como la fundación del grupo multicéntrico Acute Liver Failure Study Group en EE.UU., cuyo objetivo es recabar prospectivamente información y muestras biológicas de los casos de fallo hepático agudo⁸.

La proporción real de casos de enfermedad hepática debida a fármacos es desconocida. Según los datos del único estudio prospectivo poblacional de incidencia, publicado recientemente,

Lectura rápida



La hepatotoxicidad sigue siendo un gran desafío para los clínicos, la industria farmacéutica y los organismos reguladores, y se considera primera causa de retirada de medicamentos del mercado farmacéutico.

En la actualidad, los estudios toxicológicos y clínicos no son sensibles para cribar las moléculas con potencial de hepatotoxicidad significativa, y el perfil hepatotóxico de un fármaco típicamente se dibuja durante los 2 primeros años de permanencia en el mercado, cuando decenas de miles de pacientes se han expuesto a él.

Aunque la etiología tóxica de un síndrome hepático es, en general, menos frecuente que otras (viral, metabólica), debe ser la primera posibilidad a considerar en determinados contextos (cuadro de hepatitis aguda en sujetos de edad avanzada, sexo femenino y polimedcados).

realizado sobre una cohorte de 81.301 sujetos franceses, se identificaron 34 casos de hepatotoxicidad en 3 años, con 2 fallecimientos. La tasa bruta anual de incidencia fue de $13,9 \pm 2,4$ por 100.000 habitantes, con una incidencia estandarizada global anual de 81 casos por millón de habitantes⁹. Un 12% de los pacientes tuvo que ser hospitalizado, lo que arroja una incidencia similar (10 casos por millón) a la del estudio de Ibáñez et al⁷. Por extrapolación, los autores calcularon que en Francia ocurrirían más de 8.000 casos anuales y se producirían 500 fallecimientos. Son necesarios más estudios de diseño similar para confirmar estos resultados.

Estimaciones de las frecuencias de hepatotoxicidad y de los factores de riesgo asociados

El proceso de desarrollo de los medicamentos no ha evolucionado aún hasta conseguir cribar todas las moléculas que tienen capacidad de producir lesión hepática en el ser humano¹⁰. Tanto los estudios toxicológicos en modelos animales, cultivos celulares y cortes de tejido hepático, como los clínicos previos a la comercialización son eficaces para excluir hepatotoxinas groseras^{10,11} (aquellas que provocarían daño hepático en más de 1 de cada 100 sujetos expuestos). Pero los ensayos clínicos de fase III no son sensibles para detectar frecuencias de hepatotoxicidad en el rango habitual (1/10.000 a 1/100.000 exposiciones), ya que para alcanzar este objetivo (con una seguridad > 95%) debe aplicarse "la regla de 3", es decir, deberían tratarse 3 veces más pacientes que la incidencia esperada (p. ej., para una incidencia

de 1/1.000 es preciso tratar a un mínimo de 3.000 pacientes)¹¹ (tabla 1). Así, las reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas emergen, típicamente, meses o años (generalmente durante los 2 primeros años)¹² después de la comercialización, cuando decenas de miles de pacientes han sido expuestos al medicamento. Además, los estudios de fase III son defectuosos para predecir riesgos específicos, ya que a menudo los fármacos se utilizan de forma distinta a como se usan una vez comercializados. Un ejemplo reciente es el de la ebrotidina, un antisecretor investigado y aprobado para períodos de tratamiento de 6 semanas en la úlcera duodenal, pero que se utiliza frecuentemente en tratamientos prolongados (meses) como citoprotector asociado a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en varios de los casos de hepatotoxicidad identificados¹³; o el de antibióticos, como el trovafloxacin, utilizado también durante períodos prolongados, lo que podría haber favorecido una inmunización¹⁴. De igual modo, las poblaciones de pacientes que finalmente son diana habitual de los medicamentos, por lo general, difieren sustancialmente de las evaluadas en los ensayos clínicos (habitualmente homogéneas y representativas del adulto de edad media), y pueden mostrar una especial susceptibilidad (p. ej., la incidencia de hepatotoxicidad con ácido valproico es mucho mayor en niños; la de benoxaprofeno, en ancianos; y la de diclofenaco, en mujeres)³. En último término, la relación riesgo-beneficio de cada medicamento en particular determinará la conveniencia de convivir o no con el riesgo de toxicidad hepática basándose en el análisis de su indicación terapéutica y alternativas existentes. Un ejemplo clásico de pervivencia en el mercado a pesar de la elevada incidencia de hepatotoxicidad que comporta su uso (1% de la población expuesta) es el de la isoniacida, debido a la gravedad potencial de la enfermedad a la que va dirigida, su eficacia

Tabla 1. Número de sujetos expuestas a un fármaco para detectar reacciones adversas

Frecuencia	Poder estadístico			
	95%*	90%*	80%*	63%*
1/ 100	300	231	161	100
1/ 500	1.500	1.152	805	500
1/ 1.000	3.000	2.303	1.610	1.000
1/ 5.000	15.000	11.513	8.048	5.000
1/ 10.000	30.000	23.026	16.095	10.000
1/ 50.000	150.000	115.130	80.472	50.000

*Probabilidad de detectar una reacción adversa en la población. (p. ej., estudiar a 8.048 consumidores de un fármaco permitirá, 8 de cada 10 veces, detectar una reacción adversa que ocurra en 1 de cada 5.000 personas expuestas).

y la carencia de alternativas mejores. Más recientemente, la tacrina, un agente para mejorar la función intelectual en la enfermedad de Alzheimer, que en los ensayos clínicos inducía elevación de transaminasas en un 50% de pacientes, fue comercializada por la presión de los consumidores porque no se disponía de ningún otro medicamento eficaz⁴.

Una limitación de primer orden para el acopio de información epidemiológica fiable y consistente en materia de hepatotoxicidad es la práctica imposibilidad de establecer un diagnóstico de certeza³. Es por esto que los resultados de los distintos estudios dependerán estrechamente de la mayor o menor exigencia en los criterios aplicados para adscribir causalidad en la definición de los casos y en la exclusión estricta de otras etiologías alternativas de enfermedad hepática, incluyendo a este efecto un seguimiento suficiente. Estos aspectos se han destacado en los estudios prospectivos poblacionales francés y español recientemente publicados^{7,9}.

No obstante, el grueso de la información epidemiológica disponible sobre hepatotoxicidad –al margen de la que se obtiene en los ensayos clínicos previos a la comercialización y cuyo carácter es testimonial, puesto que los fármacos que hayan evidenciado potencial hepatotóxico durante la fase de desarrollo no alcanzarán, como norma, el mercado– es básicamente retrospectiva y derivada de la actividad de farmacovigilancia. El objetivo de los programas de farmacovigilancia es identificar y, cuando sea posible, cuantificar los riesgos que comporta el uso de un medicamento tras su comercialización, así como valorar el impacto epidemiológico del riesgo relativo de un nuevo fármaco frente a las alternativas tera-

péuticas con mayor experiencia de uso. Los estudios de farmacovigilancia poscomercialización, que tienen su base en una metodología epidemiológica, pueden ser de formulación de hipótesis (detección y comunicación de reacciones adversas inesperadas) o de contraste de hipótesis (comprobar la sospecha generada)¹⁵ (tabla 2). Todos adolecen de limitaciones y ninguno atiende completamente los requisitos de una vigilancia ideal.

El sistema de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos, denominado “tarjeta amarilla”, se inscribe en el primer grupo y es útil para generar hipótesis de relaciones causales entre medicamentos u otros remedios terapéuticos (productos de herboristería) y un determinado acontecimiento adverso, particularmente si es de baja incidencia y debido a fármacos de uso infrecuente¹⁶. No obstante, la limitación más importante de este método es la infranotificación, debido a que depende muy directamente de la experiencia clínica del médico que enfrenta la reacción adversa y de su mentalización sobre la importancia de difundir la información. En la práctica, se constata una tendencia a notificar las reacciones ya conocidas o descritas. Se ha llegado a estimar que, en el mejor de los casos, la notificación de acontecimientos adversos graves (siendo la hepatotoxicidad un exponente ilustrativo) oscila entre el 1 y el 10% de los reales^{3,4}. En un estudio llevado a cabo por el Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla-León se estimó un índice de notificación de 1/1.000 casos de sospecha de acontecimientos adversos¹⁷ y los resultados del estudio poblacional francés indican una incidencia de hepatotoxicidad 16 veces mayor que la notificada a las autoridades reguladoras⁹.

Lectura rápida



Estudios recientes indican que la hepatotoxicidad puede ser la explicación de la mayoría de los casos de hepatitis aguda grave y de fallo hepático fulminante.

El potencial de producir hepatotoxicidad no se circunscribe a determinados grupos farmacológicos, aunque los AINE, antibióticos, psicofármacos y analgésicos se encuentran entre los más frecuentemente incriminados.

La dificultad en adscribir la causalidad a un determinado agente es una de las principales limitaciones para recabar información epidemiológica fiable y consistente en materia de hepatotoxicidad.



Tabla 2. Comparación de las principales técnicas de detección de reacciones adversas producidas por medicamentos

	Coste	Sensibilidad (sesgos)	Utilidad como indicador precoz	Número de fármacos monitorizados	Detección de efectos a largo plazo
Ensayo clínico	++	+++	+/- [*]	1	No
Comunicaciones a revistas médicas	+	+/-	++++	+++	+/-
Estadísticas vitales	+	+/-	+++	++	+
Notificación voluntaria	++	++	+++	++++	+/-
Monitorización intensiva pacientes hospitalizados	++	+++	++	++	No
Estudios caso-control	++	+++	++	+++	+++
Estudios de cohorte	+++	++++	+	1	++

*Depende de la incidencia del efecto indeseable estudiado.

Lectura rápida



Los resultados de los estudios epidemiológicos varían sustancialmente en función de los criterios utilizados para adscribir la causalidad, la definición de los casos, la exclusión estricta de causas alternativas y el seguimiento efectuado.

La mayoría de la información epidemiológica en materia de hepatotoxicidad es de naturaleza retrospectiva y derivada de la actividad de farmacovigilancia. Las notificaciones espontáneas de efectos adversos hepáticos a las agencias reguladoras constituyen el núcleo esencial de tal actividad.

Las notificaciones espontáneas de reacciones adversas hepáticas no superan el 10% de las reales y tienden a comunicarse las reacciones ya conocidas y caracterizadas. No obstante, la “tarjeta amarilla” ha permitido generar señales de alerta sobre riesgos nuevos, caracterizar síndromes inducidos por fármacos o comparar perfiles de toxicidad de fármacos pertenecientes a un mismo grupo terapéutico.



A pesar de estas limitaciones, la “tarjeta amarilla” ha permitido generar señales de alerta sobre riesgos nuevos, caracterizar síndromes inducidos por fármacos o comparar perfiles de toxicidad de fármacos pertenecientes a un mismo grupo terapéutico. Tal cúmulo de información convenientemente analizada posibilita la adopción de medidas informativas o reguladoras incluyendo –frecuentemente en materia de toxicidad hepática– la retirada del medicamento implicado¹ (tabla 3). Ejemplos recientes de la eficiencia de la del sistema son los casos de la ebrotidina y el trovafloxacin. El primero de ellos era un nuevo antagonista de los receptores H2 que se comercializó en 1997 en España y que fue retirado del mercado –sobre la base de 27 notificaciones espontáneas de hepatitis aguda grave a los Centros Regionales de Farmacovigilancia– 17 meses después de su introducción¹³, un tiempo considerablemente inferior a la media requerida (88 meses) en España durante el período 1974-1993 para la retirada de fármacos¹. En el caso del trovafloxacin, como en el anterior, las decisiones reguladoras se adoptaron exclusivamente por las notificaciones espontáneas, sin que existiese ninguna publicación al respecto¹⁴. Sin embargo, en el mejor de los casos, el sistema de “tarjeta amarilla” proporcionaría únicamente datos del “numerador” del problema pero ninguna información acerca del total de población expuesta⁴.

Otros estudios de farmacovigilancia poscomercialización (complementarios y que no excluyen al anterior) que permiten formular hipótesis son las publicaciones de casos o series de casos de hepatotoxicidad en forma de observaciones clínicas y cartas al director. Se trata de un método no controlado y que de forma aislada no permite establecer una relación causal, aunque el proceso editorial garantiza, por lo general, un elevado grado de rigor en la información. Este cauce ha sido utilizado para formular primeras sospechas de hepatotoxicidad^{18,19} y para ciertos fármacos han supuesto su retirada del mercado²⁰. Por último, es un sistema de muy bajo coste y de alerta rápida. Un sistema alternativo para recabar información farmacoepidemiológica deriva de la disponibilidad de bases de datos informatizadas. Estas bases informatizadas son de 2 tipos: las bases de datos múltiples enlazadas (*record linkage*) por un identificador personal único –la mayoría corresponden a este tipo– y las bases de datos integrales o globales, que registran todos los datos de cada uno de los pacientes; por lo general, el médico de atención primaria es el encargado de introducir esta información. El ejemplo más destacado de este último tipo es la base de datos británica (General Practice Research Database), que ha alcanzado una notoria importancia en el campo de la investigación farmacoepidemiológica^{21,22}. Con las bases de datos informatizadas es posible diseñar estu-

Tabla 3. Fármacos retirados del mercado o con estrictas restricciones de uso por hepatotoxicidad^a

Fármaco	Grupo terapéutico	Tipo de daño	País	Retirada
Benoxaprofeno	AINE	Hepatitis colestásica (mortalidad elevada)	Reino Unido, España, EE.UU.	1982
Bendazaco	AINE (profilaxis cataratas)	Hepatitis aguda	España	1993
Droxicam	AINE	Hepatitis aguda	España	1994
Ebrotidina	Antiulceroso	Hepatitis aguda	España	1998
Tolcapona	Antiparkinsoniano	Hepatitis aguda	Reino Unido, España	1998
Trovafloxacin	Antibiótico	Hepatitis aguda (hipersensibilidad)	Euro pa ^b	1999
Nimesulida	AINE	Hepatitis aguda Adultos y niños Hepatitis aguda	Israel Portugal (pediátrica) Euro pa	1999 2002
Troglitazona	Antidiabético	Hepatitis aguda grave	EE.UU., Japón	2000
Tetrabamato	Deshabitua ción alcohólica	Hepatitis aguda	Francia, España	2002
Nefazodona	Antidepresivo	Hepatitis aguda grave	Euro pa	2002

^aNo se relacionan todos los fármacos retirados del mercado durante este período.

^bEn EE.UU. se encuentra restringido a indicaciones muy precisas de uso hospitalario.

dios que conecten la prescripción de fármacos con ciertos acontecimientos (fallecimiento, ingreso hospitalario, diagnósticos al alta) del paciente, que son idóneos para proporcionar enfoques epidemiológicos amplios con los que hacer emerger reacciones adversas poco frecuentes, como las hepáticas. Sin embargo, las limitaciones inherentes a este tipo de enfoque son diversas^{21,22}:

- Necesidad de revisar detalladamente las historias clínicas para poder confirmar el diagnóstico y excluir otras causas de enfermedad hepática. Muchas de estas historias clínicas pueden no estar disponibles en el momento del análisis o puede faltar información acerca de todos los fármacos consumidos (prescritos o no), productos de herboristería o exposición a tóxicos domésticos o industriales.

- Cuando el análisis se basa en información computarizada de prescripciones efectuadas por los médicos de medicina general, los datos de consumo son desconocidos y tampoco se dispone de información sobre otros fármacos de libre dispensación con potencial hepatotóxico (p. ej., el paracetamol).

- Los códigos utilizados para la identificación de los diagnósticos al alta hospitalaria son, a menudo, muy poco específicos e incluyen términos, como ictericia, hepatomegalia o elevación de las transaminasas, que pueden conducir a elevados valores de clasificación errónea de los casos. Por otra parte, es posible que si la hepatotoxicidad se presenta en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad generalizado con fiebre, exantema, linfadenopatía o vasculitis pase desapercibida por dicho motivo. Además, en estos casos se establece un criterio muy amplio de afectación hepática o se deja a la discrecionalidad del médico o de la persona que interpreta el diagnóstico y realiza la clasificación de la enfermedad según los códigos internacionales. Los datos introducidos que provienen del hospital son probablemente más fidedignos que las propias comunicaciones recogidas, la mayoría de las veces, con fines administrativos pero que sólo hacen referencia a las reacciones más graves que requieren ingreso, o aquellas que ocurren mientras el paciente está en el hospital²³. Estas últimas subestiman la frecuencia de reacción adversa hepática, ya que las estancias de enfermos agudos son habitualmente más breves que el período de latencia de la mayoría de reacciones hepatotóxicas secundarias a fármacos. El otro problema de estos estudios es que su potencia para proveer una medida del riesgo será muy débil a menos que el tamaño de la población sea muy grande o que la proporción de individuos expuestos al fármaco sea inusualmente alta.

Frecuencia de hepatotoxicidad por diferentes grupos farmacológicos

La frecuencia con la que los distintos compuestos son incriminados en hepatotoxicidad depende ampliamente de los patrones de prescripción presentes en el momento de la realización del estudio y esto, obviamente, tiene mucho que ver con la época en la que se recogieron los datos. Históricamente, la hepatotoxicidad se ha producido en forma de una “miniepidemia”, y depende tanto de la incidencia real como de la frecuencia con la que el fármaco se había usado²⁴ y, secundariamente, de que el observador afinase en la sospecha diagnóstica y de su motivación e interés en comunicarlo. Las miniepidemias son probablemente más un artefacto que una realidad, ya que suelen ser seguidas por una gradual disminución en comunicaciones de casos conforme la reacción empieza a ser menos nueva y decae la popularidad del agente incriminado. En algunos casos, una mejor definición del intervalo de seguridad y el reconocimiento de factores de riesgo individuales han disminuido o abolido el riesgo de hepatotoxicidad secundaria a un determinado fármaco (tabla 4). Contrariamente, la incidencia de hepatotoxicidad por otros medicamentos no ha disminuido, al menos como cabría esperar; tal es el caso de la necrosis hepática inducida por el paracetamol²⁵ o la inducida por la isoniacida; en este último caso, probablemente porque las recomendaciones para la detección precoz de hepatotoxicidad son frecuentemente ignoradas²⁶. En el caso de las sulfonamidas, las reacciones adversas hepáticas se redujeron inicialmente, pero han emergido de nuevo en la forma de hepatotoxicidad por cotrimoxazol en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)²⁷.

Los fármacos más comúnmente implicados en hepatotoxicidad tienden a ser ampliamente prescritos y, por lo general, tienen un amplio margen de seguridad. Dos estudios prospectivos recientemente publicados sitúan a los AINE, antibióticos, analgésicos, hipolipemiantes antihistamínicos H₂ y psicotrópos en cabeza de la clasificación de grupos farmacológicos causantes de hepatotoxicidad^{7,9}. Se han obtenido resultados similares al revisar los agentes responsables de hepatotoxicidad incluidos en un registro²⁸.

Los AINE son los fármacos más frecuentemente prescritos en el mundo (suponen aproximadamente el 4% de las ventas farmacéuticas

Lectura rápida



La comunicación científica de las incidencias de hepatotoxicidad en forma de casos o series de casos a las revistas biomédicas es otro medio de alerta y de formulación de hipótesis de gran efectividad y con incidencia en las decisiones reguladoras.

Los estudios de conexión de registros utilizan bases de datos informatizadas para conectar la prescripción de ciertos fármacos con determinados acontecimientos (fallecimiento, ingreso hospitalario, diagnósticos al alta). Este tipo de estudios es idóneo para proporcionar enfoques epidemiológicos amplios con los que hacer emerger reacciones adversas poco frecuentes, como las hepáticas.

La incidencia de hepatotoxicidad permanece estable para la mayoría de los fármacos comercializados. Las recomendaciones para reducir la incidencia han sido eficaces sólo para agentes aislados y los factores genéticos y adquiridos que predisponen a presentar lesión hepática de naturaleza tóxica son desconocidos para la mayoría de los agentes terapéuticos.



Bibliografía recomendada

Biour M, Poupon R, Grangé JD, Chazouillères O. Hépatotoxicité des médicaments. 13e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:1052-91.

Base de datos que incluye todas las referencias bibliográficas sobre hepatotoxicidad producida por agentes farmacológicos y que se actualiza periódicamente. En una tabla organizada alfabéticamente se recoge cada agente implicado, las características de la afectación hepática producida y las principales referencias para ampliar la información.

Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR, Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive or metabolic disease: epidemiological and clinical features and exposure to drugs. J Hepatol 2002;37:592-600.

Estudio prospectivo acerca de la incidencia de hepatitis aguda grave idiopática en el área de Barcelona. La incidencia fue de 7,4 casos por millón y se incrementaba con la edad. La incidencia de lesión hepatocelular aguda fue mayor que la colestásica o mixta pero la mortalidad fue similar. La exposición a fármacos o productos de herboristería fue un antecedente casi constante en los 107 pacientes identificados. Los fármacos más frecuentemente implicados fueron AINE, analgésicos y antibacterianos.

Tabla 4. Motivos de la disminución de la frecuencia de hepatotoxicidad a pesar del uso continuado del agente causal

Fármaco	Enfermedad hepática	Motivo de la disminución de la frecuencia
Halotano	Necrosis hepatocelular	Evitar la administración repetida en 28 días
ACO	Colestasis, adenomas	Disminución del contenido de estrógeno en las nuevas preparaciones
Tetraciclina	Esteatosis aguda	Evitar la administración parenteral de grandes dosis, particularmente en el embarazo y en caso de insuficiencia renal
Metotrexate	Fibrosis hepática, cirrosis	Evitar dosis diarias, más seguro régimen semanal de bajas dosis
Aspirina	Síndrome de Reye	Evitar aspirina en niños
Valproato	Fallo hepático agudo	Evitar tratamiento combinado en menores de 3 años
Amodiaquina	Necrosis hepatocelular	Restringir dosis, evitar en profilaxis de malaria

Modificada de Farrell²⁴. ACO: anticonceptivos orales.

en la mayoría de los países), por lo que constituyen una parte importante de las reacciones adversas que se comunican a las autoridades sanitarias. La asociación entre hepatitis aguda y el uso de AINE ha sido evaluada utilizando la metodología de conexión de registros en el Reino Unido²¹ y Canadá²⁹, con una base de datos que incluía en la primera a unos 4 millones de pacientes y en la canadiense, a más de 1,1 millones. El resultado de estas investigaciones demostró que la lesión hepática aguda en consumidores de AINE es un acontecimiento raro en la población general. En el estudio canadiense²⁹ se estimó una incidencia global de 9 por 100.000 personas/año, con un caso de hepatitis aguda por cada 100.000 prescripciones. Las dosis prescritas estaban siempre en el intervalo terapéutico recomendado, pero en algunos casos se prescribieron 2 AINE simultáneamente. El riesgo de hepatitis aguda pareció ser mayor durante el primer mes de tratamiento, sin incremento del riesgo con un uso más prolongado, lo que estaría en contra de la teoría de la acumulación de un metabolito tóxico. El uso concomitante de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos, como ocurre en pacientes ancianos, incrementó el riesgo. El riesgo fue similar en varones y en mujeres, y se incrementaba con la edad. También parece aumentar el riesgo de hepatotoxicidad en 10 veces la enfermedad de base, como la artritis reumatoide. Sin estos 2 factores (medicación concomitante y artritis reumatoide) la incidencia de hepatotoxicidad disminuiría a 0,3 por 100.000 prescripciones³⁰.

En el caso de hepatotoxicidad por clorpromazina, isoniacida y antagonistas de los receptores H₂^{31,32} se han llevado a cabo similares estudios de conexión de registros, y se ha hallado

una incidencia similar a la previamente estimada, de 1 caso por 1.000 consumidores de clorpromazina y 4 casos por 1.000 consumidores de isoniacida³¹, así como de 4,6 por 100.000 prescripciones para cimetidina y de 1,3 por 100.000 para ranitidina³².

La frecuencia de hepatotoxicidad secundaria a antibióticos se ha estimado en 1 a 10 por 100.000 prescripciones para la mayoría de ellos²⁷. Se ha calculado que la incidencia de hepatotoxicidad con amoxicilina-ácido clavulánico es de 1,7 por 100.000 sujetos expuestos frente a 0,3 por 100.000 en consumidores de amoxicilina³³. La incidencia anual de hepatotoxicidad en pacientes ambulatorios se ha calculado en aproximadamente 1 por 100.000 habitantes³⁴. En cambio, en pacientes hospitalizados la incidencia varía desde 0 de 66.995 ingresos²³ a 1 de 1.000 ingresos³⁵. Las notificaciones de reacciones adversas hepáticas a la agencia reguladora danesa durante el período 1971-1987 incriminaron principalmente al cotrimoxazol (3,6% de los casos) y a la nitrofurantoina (1,5%)³⁶, en tanto que la combinación amoxicilina-ácido clavulánico fue el antibiótico más frecuentemente imputado (y el fármaco en términos absolutos) entre los comunicados a un registro en España²⁸. Existen factores de riesgo conocidos, como el sexo femenino para la mayoría de los casos, excepto en el caso de amoxicilina-ácido clavulánico, la edad avanzada y las exposiciones repetidas, que incrementan el riesgo de afectación hepática con amoxicilina-clavulánico a 1 por 1.000 sujetos expuestos³³, o la infección por el VIH en el caso de la hepatotoxicidad por cotrimoxazol³⁷. El embarazo y la insuficiencia renal incrementan el riesgo de hepatotoxicidad por tetraciclina²⁴.



Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

- Bakke OM, Manocchia M, De Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:108-17.
- Biour M, Poupon R, Grangé JD, Chazouilleres O. Hépatotoxicité des médicaments. 13e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:1052-91.
- Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145-55.
- Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.
- Tameda Y, Hamada M, Takase K, Nakano T, Kosaka Y. Fulminant hepatic failure caused by ecarazine hydrochloride (a hydralazine derivative). *Hepatology* 1996; 23:465-70.
- Ibañez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR, Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive or metabolic disease: epidemiological and clinical features and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002;37:592-600.
- This month from the NIH: The Acute Liver Failure Study Group. *Hepatology* 2002;36:1236.
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Gilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.
- Ballet F. Hepatotoxicity in drug development: detection, significance and solutions. *J Hepatol* 1997; 26:(Suppl 2):26-36.
- Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug Safety* 2001;24:483-90.
- Larrey D. Drug-induced liver disease. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 1):77-88.
- Andrade RJ, Lucena MI, Martín-Vivaldi R, Fernández MC, Nogueras F, Peláez G, et al. Acute liver injury associated with the use of ebrotidine, a new H2-receptor antagonist. *J Hepatol* 1999;31:641-6.
- Lucena MI, Andrade RJ, Rodrigo L, Salmerón J, Álvarez A, López-Garrido MA, et al. Trovafloxacin-induced acute hepatitis. *Clin Infect Dis* 2000;30:400-1.
- Camargo R, Lucena MI, Andrade RJ. Epidemiología actual de las hepatopatías tóxicas. *Revis Gastroenterol* 1999;1:664-84.
- Informe anual. Notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos. Tarjeta amarilla. División de

- Farmacología Clínica. Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona. Abril 1984.
17. Álvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, et al. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:483-8.
 18. Andrade RJ, Lucena MI, Alcántara R, Fraile JM. Benzazepam-associated chronic liver disease. *Lancet* 1994;343:860.
 19. Andrade RJ, Lucena MI, Rodríguez-Mendizabal M. Hepatic injury caused by acarbose. *Ann Intern Med* 1996;124:931.
 20. Assal F, Spahr L, Hadengue A, et al. Tolcapone and fulminant hepatitis. *Lancet* 1998;352:958.
 21. García-Rodríguez LA, Pérez-Gutthann S. Use of UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:419-25.
 22. Jick H, Jick SS, Derby L. Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *BMJ* 1991;302:766-8.
 23. Jick H, Walker AM, Porter J. Drug-induced liver disease. *J Clin Pharmacol* 1981;21:359-64.
 24. Farrell GC. Drug-induced liver disease. London: Churchill Livingstone, 1994; p. 90-9.
 25. Brotodihardjo A, Batey RG, Farrell GC, Byth K. Hepatotoxicity from paracetamol self-poisoning in western Sydney: a continuing challenge. *Med J Aust* 1992; 157:382-5.
 26. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:700-5.
 27. George K, Crawford DHG. Antibacterial-induced hepatotoxicity. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1996;15:79-85.
 28. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez C, Sánchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:123-30.
 29. García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Walker AM, Leuck L. The role of NSAIDs in hospitalizations for acute liver injury in Saskatchewan. *BMJ* 1992;305: 865-8.
 30. ● García Rodríguez LA, Williams R, Derby LE, Jick SS. Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994;154:311-6.
 31. Derby LE, Pérez Gutthann S, Jick H, Dean H. Liver disorders in patients receiving chlorpromazine or isoniazid. *Pharmacotherapy* 1993;13:353-8.
 32. García Rodríguez LA, Wallander MA, Stricker BHCH. The risk of acute liver injury associated with cimetidine and other acid-suppressing anti-ulcer drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:183-8.
 33. ● García-Rodríguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996;156:1327-32.
 34. Beard K, Belic I, Aselton P, et al. Outpatient drug-induced liver disease requiring hospitalization. *J Clin Pharmacol* 1986;26:633-7.
 35. Hallas H, Gram LF, Grodum E, et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:61-8.
 36. ● Friis H, Andreasen PB. Drug induced hepatic injury: analysis of 1,100 cases reported to The Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1971 and 1987. *J Intern Med* 1992;232:133-8.
 37. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;100:495-9.

Bibliografía recomendada

Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Gilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.

Estudio poblacional prospectivo de 3 años sobre todas las incidencias de hepatotoxicidad dinnicaamente significativas que tuvieron lugar en un área rural francesa idónea, por su escasa movilidad, para realizar estudios de incidencia de enfermedad. La mitad de los casos fueron diagnosticados por médicos de atención primaria. Al final del estudio se identificaron 34 casos con 4 hospitalizaciones y 2 fallecimientos. Los fármacos más frecuentemente implicados fueron antibióticos, psicótopos, hipolipemiantes y AINE. La incidencia observada en este estudio fue 16 veces mayor que la notificada a la farmacovigilancia francesa.

Shah RR. Drug-induced hepatotoxicity: pharmacokinetic perspectives and strategies for risk reduction. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1999;18:181-233.

Revisión amplia y muy documentada sobre la hepatotoxicidad en todo el proceso de desarrollo de los medicamentos y sugerencias para disminuir su incidencia.

Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145-55.

Revisión actualizada sobre los métodos principales de recabar información epidemiológica sobre hepatotoxicidad y las limitaciones inherentes al proceso. Un apartado completo sobre la evaluación de causalidad y los factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad completan esta acertada revisión.