

Utilidad de los de registros de hepatotoxicidad por fármacos

R.J. Andrade^a, M.I. Lucena^b y M. García-Cortés^a

^aUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo. ^bServicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Facultad de Medicina. Málaga.

La hepatotoxicidad idiosincrásica es un efecto adverso de diagnóstico infrecuente en la práctica clínica pero, al mismo tiempo, posible con virtualmente cualquier fármaco comercializado. Una base de datos bibliográfica que se actualiza cada año en Francia demuestra que el número de principios activos (DCI) incriminados en incidencias de hepatotoxicidad supera en la actualidad los 1.100¹. Sorprende, sin embargo, que la información epidemiológica sobre el efecto tóxico de los fármacos en el hígado sea escasa y fragmentaria. El enfoque epidemiológico se ha aplicado tradicionalmente al posible efecto carcinogénico de tóxicos industriales o ambientales, pero tanto la capacidad de producir lesión hepática aguda o crónica de dichas sustancias como la de los fármacos de uso común ha recibido una limitada atención².

A la génesis de este conjunto de circunstancias seguramente no escapa el hecho de que la probabilidad de provocar lesión hepática para la mayoría de los fármacos registrados es baja, oscilando entre 1/10.000 a 1/100.000 exposiciones y, sobre todo, de que carecemos de marcadores específicos de lesión hepática de origen tóxico aplicables al quehacer clínico ordinario². En consecuencia, la hepatotoxicidad es con frecuencia olvidada entre las alternativas diagnósticas de un síndrome hepático determinado, y en el mejor de los casos la imputabilidad de un tratamiento farmacológico se establece por exclusión de otras causas (virales, obstructivas, etc.) probablemente más involucradas. Evidencias recientes sugieren que una proporción no despreciable de casos de hepatitis aguda y, en especial, de fallo hepático fulminante, que son considerados idiopáticos tras una evaluación etiológica exhaustiva, podría ser debida a fármacos, a veces tomados como automedicación^{3,4}. El resultado final es que, en la práctica, únicamente se identifican una minoría de los ca-

sos reales de daño hepático de origen tóxico. Y, sin embargo, la importancia de hacer emerger todos los casos de hepatotoxicidad que sea posible está fuera de toda duda si se tiene en cuenta que esta reacción adversa se encuentra entre las de mayor gravedad potencial y constituye, de hecho, la principal causa de estrictas restricciones de uso y de retirada de fármacos del mercado en Europa y los EE.UU. en los últimos 25 años⁵ (tabla I).

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 humano⁶. Si bien los estudios toxicológicos clínicos y en animales previos a la comercialización son eficaces para excluir hepatotoxinas groseras (aquellas que provocarían daño hepático en más de 1/100 sujetos expuestos), no son sensibles para detectar frecuencias de hepatotoxicidad en el rango habitual (1/10.000 a 1/100.000 exposiciones) debido a que, por lo general, no incorporan a un número de pacientes mayor de 2.000-3.000. Por esta razón, es característico que el perfil de seguridad de un medicamento comience a configurarse varios meses o años después de su introducción en el mercado, cuando varias decenas de miles de pacientes han sido expuestos al mismo⁷. La elaboración de dicho perfil de seguridad depende, de manera secundaria, de la eficacia de los sistemas de vigilancia poscomercialización para captar y analizar la información que se va generando sobre el producto. En último término, la relación beneficio/riesgo de cada medicamento en particular determinará la conveniencia de convivir o no con el riesgo de toxicidad hepática. Así, mientras a un eficaz antineoplásico o a un antibacteriano como isoniazida se le puede tolerar su potencial hepatotóxico, dada la gravedad de la enfermedad para la que se utiliza y la carencia de alternativas, la comunicación en un breve período de tiempo de una agregación de casos de hepatitis aguda atribuibles a ebrotidina (un nuevo antagonista de los receptores H2 comercializado en 1997 en España) hizo inaceptable su permanencia en el mercado por las razones opuestas⁸.

La farmacovigilancia es el conjunto de actividades destinadas a identificar y evaluar los efectos del uso agudo o crónico de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a

Correspondencia: Dr. R. J. Andrade.
Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina.
Facultad de Medicina.
Campus Universitario de Teatinos, s/n. 29071 Málaga.
Correo electrónico: andrade@uma.es.

Recibido el 31-1-2001; aceptado para su publicación el 31-1-2001.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 250-255)

TABLA I. **Fármacos retirados del mercado o con estrictas restricciones de uso por hepatotoxicidad^a**

Fármaco	Grupo terapéutico	Tipo daño	País	Retirada
Benoxaprofeno	AINE	Hepatitis colestásica (mortalidad elevada)	UK, E, EE.UU.	1982
Bendazaco	AINE	Hepatitis aguda (profilaxis cataratas)	E	1993
Droxicam	AINE	Hepatitis aguda	E	1994
Ebrotidina	Antiulceroso	Hepatitis aguda	E	1998
Tolcapona	Antiparkinsoniano	Hepatitis aguda	UK, E	1998
Trovafloracino	Antibiótico	Hepatitis aguda (hipersensibilidad)	Europa ^b	1999
Nimesulida	AINE	Hepatitis aguda. Adultos y niños	Israel, Portugal (pediátrica)	1999

^aNo se relacionan todos los fármacos retirados del mercado durante dicho período. ^bEn los EE.UU. se encuentra restringido a indicaciones muy precisas de uso hospitalario. UK: Reino Unido; EE.UU.: Estados Unidos; E: España.

TABLA II. **Comparación de las principales técnicas de detección de reacciones adversas producidas por medicamentos**

	Coste	Sensibilidad (sesgos)	Utilidad como indicador precoz	N.º 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.

tratamientos específicos. Se han propuesto otros términos, como monitorización, seguimiento o evaluación, pero todos tienen el mismo significado general, que es valorar la relación beneficio/riesgo de los medicamentos⁹. El pilar fundamental de los programas de vigilancia prospectiva es una actitud de “alerta” de clínicos e investigadores. Este elemento, que parece conferir accesibilidad y simpleza a su planificación y desarrollo, constituye, al mismo tiempo, su principal debilidad, toda vez que esta actitud forma parte de un difícilmente controlable conjunto de circunstancias de tipo cultural, formativo, laboral, etcétera.

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, es decir, cuando es utilizado en grandes poblaciones con criterios diagnósticos menos estrictos y heterogéneos y en condiciones de menor supervisión clínica, así como valorar el impacto epidemiológico del riesgo relativo de un nuevo fármaco frente a las alternativas terapéuticas 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)¹⁰ (tabla II). Todos adolecen de limitaciones y ninguno atiende por completo los requisitos de una vigilancia ideal.

El sistema de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos, la *tarjeta amarilla*, fue instituido en 1964 en el Reino Unido por Sir Derrick Dunlop, quien utilizó una ficha cuyo color dio nombre al programa. Éste nació como respuesta de carácter regulador a la tragedia en 1961 de la focomelia inducida por un fármaco aparen-

temente inocuo como la talidomida. En 1968 se creó el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS¹¹ con la finalidad de integrar a los diferentes programas nacionales (en la actualidad incluye 28 países). El Sistema Español de Farmacovigilancia –incorporado al programa en 1983 a través de Cataluña– está configurado por los Centros Regionales de Farmacovigilancia y ubica su Centro Coordinador en el Instituto de Salud Carlos III¹². Su objetivo nuclear es dar soporte a la notificación espontánea de reacciones adversas a través de la tarjeta amarilla, y en él participan profesionales sanitarios y de la industria farmacéutica¹³. Indiscutiblemente, se trata de un instrumento útil para generar hipótesis de relaciones causales entre medicamentos u otros remedios terapéuticos (productos de herboristería) y un determinado acontecimiento adverso, en particular si es de baja incidencia y debido a fármacos de uso infrecuente. 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 observa 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 1-10% de los reales¹⁴. En este sentido es interesante señalar que 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 adversos¹⁵.

El programa de notificación espontánea ha permitido generar señales de alerta sobre riesgos nuevos, la caracterización de síndromes inducidos por fármacos o comparar

perfiles de toxicidad de fármacos pertenecientes a un mismo grupo terapéutico. La información acumulada y convenientemente analizada posibilita la adopción de medidas informativas o reguladoras que incluyen –con frecuencia en materia de toxicidad hepática– la retirada del medicamento implicado⁵ (tabla I). Sirva a modo de ejemplo de la eficiencia del sistema el caso de la ebrotidina antes citado, cuyo consumo se asoció a un inaceptable riesgo de producir lesión hepática aguda grave y que fue retirada del mercado 17 meses después de su introducción⁸, un tiempo considerablemente inferior que la media requerida (88 meses) en España durante el período 1974-1993 para la retirada de otros fármacos⁵.

La eficiencia del sistema está, como se ha mencionado con anterioridad, sustentada en la habilidad del médico para diagnosticar las reacciones adversas y su disponibilidad para notificarlas. Es esencial que el clínico incorpore dichas capacidades a su acervo profesional como elementos de una nueva cultura de la praxis médica. Un análisis más o menos exhaustivo acerca del sistema de *tarjeta amarilla* no debe ignorar que su función de registrar las posibles reacciones adversas asociadas al consumo de fármacos, efectuar cálculos de los riesgos y diseminar esta información entre los clínicos no ha mejorado sustancialmente la información epidemiológica en hepatotoxicidad ya que, en el mejor de los casos, sólo proporciona datos del *numerador* del problema (muy groseros por el amplísimo hiato existente entre los casos reales y los notificados), pero ninguna información acerca del total de población expuesta².

Las observaciones clínicas y cartas al director son estudios de formulación de hipótesis en las que un investigador comunica una o varias reacciones hepatotóxicas. A pesar de que la sección Cartas al Director ocupa una parte marginal de las revistas biomédicas, es la sección favorita de muchos lectores, hasta el punto de que el International Committee of Medical Journal Editor avala específicamente su existencia en todas las revistas biomédicas. Se trata de un método “no controlado” y que de forma aislada no permite establecer una relación causal, aunque el proceso editorial previo a su publicación garantiza, por lo general, un elevado nivel de rigor en la información que ha sido utilizada para formular las primeras sospechas de hepatotoxicidad^{16,17} que, para ciertos fármacos, ha supuesto su retirada del mercado¹⁸. Por último, es un sistema de muy bajo coste y de alerta “rápida”. No obstante, se ha advertido del riesgo –en lo referente a acontecimientos adversos graves como la hepatotoxicidad– de la publicación de cartas al director en revistas de prestigio, cuyos datos no son posteriormente confirmados por el irreparable impacto en la imagen del medicamento y consiguiente perjuicio económico que ello supone¹⁹.

Un sistema alternativo de recabar información farmacoepidemiológica deriva de la disponibilidad de bases de datos informatizadas. Estas bases son de dos 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,

siendo el médico de atención primaria, en general, el encargado de introducir esta información. El ejemplo más destacado de este último tipo es la base de datos británica llamada General Practice Research Database, la cual ha alcanzado una notoria importancia en el campo de la investigación farmacoepidemiológica^{20,21}. Con las bases de datos informatizadas es posible diseñar estudios que conecten la prescripción de fármacos con ciertos acontecimientos (muerte, ingreso hospitalario, diagnósticos en el momento del alta) del paciente, lo cual resulta idóneo para proporcionar enfoques epidemiológicos amplios con los que hacer emerger reacciones adversas poco frecuentes, como las hepáticas. Así, en algunos estudios se ha investigado la asociación entre el uso de AINE o antagonistas H-2 y la aparición de daño hepático²², y en otros estudios la aproximación ha sido verificar el riesgo de hospitalización por daño hepático agudo tras la exposición a AINE²³ y a otros fármacos de manera simultánea^{24,25}. Sin embargo, las limitaciones inherentes a este tipo de enfoque metodológico para estudio de los efectos de los fármacos como causa de daño hepático son diversas^{20,21}:

1. Exige revisar detalladamente las historias clínicas –circunstancia resaltada por los usuarios de dicha metodología– para poder confirmar el diagnóstico y excluir otras causas de enfermedad hepática. Muchas de estas historias clínicas pueden no estar disponibles o bien carecen de una anamnesis detallada que tenga en cuenta todos los fármacos consumidos (prescritos o no), productos de herboristería, o exposición a tóxicos domésticos o industriales.

2. 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., paracetamol).

3. Los códigos utilizados para la identificación de los diagnósticos en el momento del alta hospitalaria se recogen de la Clasificación Internacional de Enfermedades (9.^a edición) (ICD-9-CM) o de los códigos OXMIS. Estos son, a menudo, muy poco específicos al incluir términos como ictericia, hepatomegalia o elevación de las transaminasas, que pueden ser la expresión de múltiples procesos de base y conducir a un elevado número de clasificaciones erróneas 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 método. Además, en estos casos se establece un criterio muy amplio de daño hepático o se deja a la discrecionalidad del médico o de la persona que interpreta este 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 sólo hacen referencia a las reacciones más graves que requie-

TABLA III. Utilidades potenciales de un sistema de registro de hepatotoxicidad

Aspectos	Relevancia clínica
Desarrolla una «cultura farmacoepidemiológica» Metodología uniforme de recogida de datos Perfil los síndromes hepáticos producidos por fármacos Detecta o amplifica «señales de alerta» de hepatotoxicidad producida por fármacos Identifica factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad Fuente de consulta terapéutica (estructura química, farmacocinética, perfil de seguridad, etc.) Obtención de una información sobre hepatotoxicidad más depurada Permite formular hipótesis de trabajo	Incrementa el diagnóstico de hepatotoxicidad Garantía de certeza diagnóstica Ayuda a resolver dudas diagnósticas Toma de decisiones reguladoras. Impacto en la salud pública Optimización del tratamiento farmacológico Apoyo al clínico en la toma de decisiones y en el consejo terapéutico. Facilita la difusión científica (publicación) Guía para investigación epidemiológica y básica

ren ingreso o a aquellas que ocurren mientras el paciente está en el hospital²⁶. 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 amplio o que la proporción de individuos expuestos al fármaco sea inusualmente alta.

El Registro de Hepatotoxicidad se enmarca en otro tipo de estudios específicos de farmacovigilancia de fase IV. Un registro es un sistema de archivo de información especialmente indicado para enfermedades graves (p. ej., cáncer) y/o relativamente infrecuentes. Si bien un proyecto de este tipo es difícil de implantar y mantener y requiere una red de clínicos motivados que en el ámbito de su competencia recaben los casos y completen los cuestionarios a tal efecto, son numerosos sus beneficios potenciales (tabla III). En unas postreras reflexiones vertidas en el último capítulo de su libro de texto sobre hepatotoxicidad², el gran experto en hepatotoxicología, Hyman J. Zimmerman, coordinador de sucesivos proyectos de registro, concluye que, aunque experiencias previas en esta materia se hayan saldado con fracasos, ello no debe ser óbice para nuevos intentos, y que son probablemente más eficaces los registros locales o regionales que los nacionales o multinacionales.

Los autores (RJA y MIL) coordinan desde 1994 una experiencia de este tipo en Andalucía²⁷. Una evaluación del Registro de Hepatopatías asociadas a Medicamentos, con la perspectiva que el tiempo proporciona, indica que la utilización de un cuestionario estructurado es un instrumento válido al introducir una metodología uniforme de aproximación a las sospechas de hepatotoxicidad, proporcionando la necesaria sistematización de datos clínicos y de laboratorio para caracterizarlas. Dicho cuestionario puede, de manera adicional, facilitar el entrenamiento del clínico en los requisitos para imputar a un determinado tratamiento un síndrome hepático, y sirve de recordatorio sobre los distintos tipos de daño hepático producidos por los fármacos. Dado que el diagnóstico de hepatotoxicidad se sustenta en la anamnesis farmacológica, la principal aportación metodológica de los estudios diseñados para establecer el papel causal de fármacos en lesiones hepáticas debe ser un interrogatorio muy preciso y sistemático

que albergue de manera razonable todas las posibilidades etiológicas, además de unificar criterios para dotar a la incidencia de hepatotoxicidad de mayores garantías de certeza. De hecho, un estudio reciente que examinó de manera prospectiva la certeza de una serie de notificaciones espontáneas de reacciones hepatotóxicas confirmó que en casi la mitad de ellas se demostraba con posterioridad una causa alternativa de lesión hepática²⁸. Esto no debe sorprender, dado que la información recogida por la *tarjeta amarilla* es exigua y que la notificación se efectúa en muchas ocasiones sin esperar el resultado de los estudios diagnósticos necesarios para excluir etiologías alternativas. La utilización de la metodología inherente al sistema de registro —con una exhaustiva guía de recogida de información sobre el tratamiento sospechoso, de eliminación de causas no farmacológicas y seguimiento hasta la resolución del evento— tiene, así, la ventaja de reducir la incertidumbre de las incidencias de hepatotoxicidad atribuidas a fármacos.

Además, la experiencia del registro indica con claridad que se produce un incremento anual del número de casos comunicados, probablemente como consecuencia del desarrollo en los clínicos colaboradores de una actitud de mayor vigilancia. Esto ha permitido detectar una variedad de reacciones hepatotóxicas inusuales, algunas de ellas primeras comunicaciones en la bibliografía^{16,17,29,30}, agregación de casos (flutamida)³¹, identificación de factores de riesgo de hepatotoxicidad^{32,33} y, por ejemplo, la participación decisiva en el proceso de notificación de reacciones asociadas a ebrotidina⁸ al comunicarse al registro 16 casos en 4 meses (prácticamente la mitad de los casos detectados en el conjunto del Estado).

Un obstáculo de gran magnitud en el proceso de imputabilidad de un síndrome hepático a un determinado fármaco es la absoluta carencia de marcadores específicos de hepatotoxicidad; la evidencia de causalidad es, en el mejor de los casos, circunstancial (relación temporal compatible entre la exposición a un fármaco y la aparición de un síndrome hepático y entre su retirada y la mejoría clínica). En este sentido se han realizado notables esfuerzos por parte del Council for International Organizations of Medical Sciences³⁴ (CIOMS) en la línea de adaptar los criterios para evaluar la causalidad de una reacción adversa al caso concreto de la hepatotoxicidad. Este método analiza la presencia de una relación temporal plausible, exclusión de otras causas posibles de daño hepático, mejoría con la retirada del fármaco, respuesta a la reexposi-

ción si la hubiese, y conocimiento previo de la toxicidad del fármaco. El objetivo principal de la valoración de la causalidad es traducir en términos cuantitativos o semicuantitativos la probabilidad de que una determinada condición clínica haya sido causada por un fármaco, categorizándola en altamente probable o definitiva, probable, posible, improbable o incompatible con la etiología farmacológica. La escala diagnóstica de CIOMS ha devenido desde su publicación en el "estándar" para la valoración de causalidad³⁵, y ha demostrado ser una herramienta útil para profesionales de las agencias reguladoras y de la industria farmacéutica. El desafío pendiente es la incorporación de este tipo de método al arsenal diagnóstico ordinario del clínico práctico. Una escala más simple para la evaluación de causalidad en hepatotoxicidad fue desarrollada y validada en una serie reducida de casos de daño hepático unos años después por autores portugueses³⁶. Sin embargo, un estudio recientemente publicado en el que se comparan ambas escalas aplicadas a casos de un registro demuestra que la escala de María y Victorino³⁶ se correlaciona peor con el diagnóstico clínico de hepatotoxicidad que la de CIOMS, al clasificar de manera incorrecta los casos con período ventana prolongado (entre la finalización del tratamiento y la aparición del daño hepático), expresión de colestasis, evolución a la cronicidad, fallo fulminante y muerte³⁷.

Mucho hay que avanzar en el área de la hepatotoxicidad; por ejemplo, en materia de predicción se debe prestar una mayor atención a los marcadores genéticos de susceptibilidad y se deben conectar de manera más eficaz los datos de toxicidad de los ensayos clínicos previos a la comercialización del producto con los casos detectados tras su introducción en el mercado; en materia de diagnóstico es necesario identificar los marcadores de especificidad, y en materia de prevención es preciso simplificar la determinación de transaminasas (punción en la "yema del dedo") para hacer más accesible la monitorización con fármacos potencialmente hepatotóxicos. Pero mientras esperamos el advenimiento de todos o parte de dichos avances (para los cuales no podemos poner fecha), la implantación de sistemas de registro y el fortalecimiento de aquellos en desarrollo constituyen una buena medida para mejorar los conocimientos epidemiológicos sobre el efecto nocivo de los fármacos en el hígado, y una manera de poner un cierto orden en la a menudo caótica información actual en hepatotoxicología. Quizás así, sistematizando la información y sentando las bases para la realización de estudios multicéntricos cooperativos³⁸, se consiga despertar un renovado interés en el investigador clínico y básico por esta importante área de la hepatología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biour M, Poupon R, Grangé J-D, Chazouillères O. Hépatotoxicité des médicaments. 13^e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 1052-1091.
2. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
3. Bernuau J, Rueff B, Benhamou J-P. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97-106.
4. Tameda Y, Hamada M, Takase K, Nakano T, Kosaka Y. Fulminant hepatic failure caused by ecarazine hydrochloride (a hydralazine derivative). *Hepatology* 1996; 23: 465-470.
5. 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: 108-117.
6. Ballet F. Hepatotoxicity in drug development: detection, significance and solutions. *J Hepatol* 1997; 26: (Supl 2): 26-36.
7. Larrey D. Drug-induced liver disease. *J Hepatol* 2000; 32 (Supl 1): 77-88.
8. 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: 641-646.
9. Grupo IFAS, editor. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Madrid: Jarpyo editores, 1998.
10. 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.
11. Laporte J-R, Capellá D. El sistema español de farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 335-336.
12. Madurga M, De Abajo FJ, Martín-Serrano G, Montero D. El sistema español de farmacovigilancia. En: Grupo IFAS, editor. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Madrid: Jarpyo, 1998; 37-61.
13. De Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R. La farmacovigilancia en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1992.
14. Carvajal A. Farmacoepidemiología. Secretariado de Publicaciones. Universidad de Valladolid. Valladolid 1994.
15. Álvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Arias LH 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: 483-488.
16. Andrade RJ, Lucena MI, Alcántara R, Fraile JM. Bentazepam-associated chronic liver disease. *Lancet* 1994; 343: 860.
17. Andrade RJ, Lucena MI, Rodríguez-Mendizabal M. Hepatic injury caused by acarbose. *Ann Intern Med* 1996; 124: 931.
18. Assal F, Spahr L, Hadengue A, Rubbia-Brandt L, Burkhard PR, Rubbici-Bandt L. Tolcapone and fulminant hepatitis. *Lancet* 1998; 352: 958.
19. Erill S. La carta al director. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 513-514.
20. García-Rodríguez LA, Pérez-Gutthann S. Use of UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 419-425.
21. Jick H, Jick SS, Derby L. Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *Br Med J* 1991; 302: 766-768.
22. García-Rodríguez LA, Wallander M-A, Stricker BH. The risk of acute liver injury associated with cimetidine and other acid-suppressing anti-ulcer drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 183-188.
23. García-Rodríguez LA, Pérez-Gutthann S, Walker AM, Lueck L. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury. *Br Med J* 1992; 305: 1865-868.
24. Pérez-Gutthann S, García-Rodríguez LA. The increased risk of hospitalization for acute liver injury in a population with exposure to multiple drugs. *Epidemiology* 1993; 4: 496-501.
25. Carson JL, Duff A, Strom BL. Drug-induced acute liver disease. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1993; 2: S19-S23.
26. Jick H, Walker AM, Porter J. Drug-induced liver disease. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 359-364.
27. Andrade RJ, Lucena MI, Pérez-Moreno JM, Fernández MC, Martín-Vivaldi R, Ramos-Lora M et al. Proyecto de reacciones adversas hepatotóxicas en Andalucía: resultados preliminares. *Rev And Patol Digest* 1998; 21: 70-76.

28. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Accuracy of hepatic adverse drug reactions in one English health region. *Br Med J* 1999; 319: 1541.
29. Andrade RJ, Lucena MI, García-Escañó MD, Camargo R. Severe idiosyncratic acute hepatic injury caused by paracetamol. *J Hepatol* 1998; 28: 1078.
30. Lucena MI, Andrade RJ, Rodrigo L, Salmerón J, Álvarez A, López-Garrido MA et al. Trovafloxacin-induced acute hepatitis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 400-401.
31. García-Cortés M, Andrade RJ, Lucena MI, Sánchez-Martínez H, Fernández MC, Ferrer T et al. Hepatotoxicidad por flutamida: análisis de una serie y revisión de la literatura. *Rev Esp Enferm Digest* 2001. En prensa.
32. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández-Sánchez MC, Peláez G. Hepatotoxicidad por paracetamol a dosis terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 317-318.
33. Andrade RJ, Lucena MI, Melgarejo F, García-Escañó MD. ¿Hepatotoxicidad por isoniácida o por paracetamol? *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 314-315.
34. Bénichou C. Criteria for drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-276.
35. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse drug reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330.
36. Maria VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-669.
37. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sánchez C, Sánchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33: 123-130.
38. Andrade RJ, Lucena MI, Tognoni G. Hepatología clínica y farmacoepidemiología: un enfoque multidisciplinar pendiente. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 449-451.