

Hepatotoxicidad por tetrabamato. Presentación de 7 casos y revisión de la bibliografía

E. López-Torres^a, M.I. Lucena^a, R.J. Andrade^b, E. García Ruiz^b, M.C. Fernández^c, G. Peláez^d,
M.J. Soria de la Cruz^e y A. Pizarro^f

^aServicio de Farmacología Clínica y ^bUnidad de Hepatología. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Málaga. ^cUnidad de Farmacología Clínica y ^dServicio de Aparato Digestivo. Hospital de Torrecárdenas. Almería. ^eServicio de Digestivo. Hospital del Mar. Cádiz. ^fServicio de Digestivo. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

RESUMEN

OBJETIVOS. Análisis de todos los casos de toxicidad hepática secundaria a tetrabamato remitidos al registro andaluz de hepatopatías asociadas a medicamentos y comparación con los casos publicados en la bibliografía.

MATERIAL Y MÉTODO. La información se recogió en un protocolo estructurado. La imputabilidad de tetrabamato se estimó en cada uno de los casos mediante la escala diagnóstica del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).

RESULTADOS. Se han recogido 7 casos de hepatotoxicidad atribuible a tetrabamato de un total de 327 pacientes (2%), con una edad media 57 años (4 varones). En un 57% de los casos la indicación fue el temblor. El período de latencia osciló entre 15 y 730 días. El patrón de daño hepático fue predominantemente citolítico, sin presentar manifestaciones de hipersensibilidad. Todos los casos evolucionaron a la recuperación sin secuelas en 60-120 días. La imputabilidad de tetrabamato estimada mediante la escala diagnóstica de CIOMS define la relación causal como altamente probable en 6 casos y como probable en uno.

CONCLUSIÓN. Tetrabamato puede inducir hepatotoxicidad probablemente por un mecanismo de idiosincrasia metabólica. Teniendo en cuenta este hecho, y la existencia de alternativas terapéuticas más idóneas, el fármaco no debería indicarse en el tratamiento de la desintoxicación alcohólica.

TETRABAMATE-INDUCED HEPATOTOXICITY. REPORT OF SEVEN CASES AND LITERATURE REVIEW

OBJECTIVES. Analysis of all cases of tetrabamate (Atrium®)-induced hepatotoxicity reported in the Andalusian Registry of drug-induced liver disorders and comparison with cases reported in the literature.

MATERIAL AND METHOD. Information was gathered in a structured protocol. The causal role of tetrabamate was estimated in each case using the diagnostic scale of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).

RESULTS. Of 327 cases of hepatotoxicity, 7 (2%) were due to tetrabamate. The mean age was 57 years (4 men). In 57% of the cases, the presenting symptom was tremor. The latency period was between 15 and 730 days. Liver damage was mainly cytolytic without signs of hypersensitivity. In all cases outcome was favorable with complete recovery between 60 and 120 days. The CIOMS diagnostic scale rated a causal role of tetrabamate as highly probable in six cases and as probable in one.

CONCLUSION. Tetrabamate can induce hepatotoxicity, probably due to an idiosyncratic metabolic mechanism. Because of this finding and the existence of more appropriate therapeutic alternatives, tetrabamate should not be used in the treatment of alcohol withdrawal.

INTRODUCCIÓN

El tetrabamato es un complejo tetramolecular que contiene en su composición fenobarbital (un barbitúrico), febarbamato y difebarbamato (2 carbamatos).

Este principio activo se comercializó en Suiza y Francia en 1967 bajo el nombre comercial de Atrium® y en España (Sevrium®) a partir de 1981, siendo su indicación aprobada el tratamiento de la desintoxicación etílica, durante un período de tiempo no superior a 4 semanas, con el objetivo de controlar las manifestaciones de agitación, ansiedad y temblor y prevenir la aparición de *delirium tremens*¹.

Este estudio ha sido financiado parcialmente por una beca de la Agencia Española del Medicamento.

Correspondencia: Dra. M.I. Lucena.
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Departamento de Farmacología.
Facultad de Medicina.
Campus de Teatinos, s/n. 29071 Málaga. España.
Correo electrónico: lucena@uma.es

Recibido el 7-5-2002; aceptado para su publicación el 2-7-2002.

Los efectos adversos más frecuentes –sedación, somnolencia y ataxia– derivan de la acción principal del fármaco sobre el sistema nervioso central. Incluso se ha comunicado un caso de intoxicación aguda barbitúrica en un paciente tratado con tetrabamato². Ocasionalmente se han descrito casos de hipersensibilidad graves, como el síndrome de Stevens-Johnson³ y eosinofilia pulmonar⁴. Cabe destacar el potencial hepatotóxico de este fármaco⁵⁻⁹, descrito por primera vez en Francia en el año 1991⁵, curiosamente cuando habían transcurrido 24 años de su introducción en el mercado.

Tras una búsqueda bibliográfica realizada a través de MEDLINE y el Índice Médico Español (1981-2001) no se han encontrado casos de hepatotoxicidad atribuidos a tetrabamato publicados en España.

En el presente estudio se comunican 7 casos de daño hepático asociado a tetrabamato referidos a un registro de hepatopatías asociadas al uso de medicamentos. Se han revisado sus características y se han comparado con las de los 22 casos previamente comunicados.

PACIENTES Y MÉTODO

El estudio consiste en un análisis retrospectivo de todos los casos de hepatotoxicidad atribuidos a tetrabamato remitidos a un registro regional de hepatopatías asociadas al uso de medicamentos¹⁰, en funcionamiento en Andalucía desde 1994 y coordinado por dos de los autores (RJA y MIL). El registro seguía un protocolo estructurado que incluía: *a*) variables demográficas del paciente, antecedentes personales de enfermedad hepática o biliar, consumo de alcohol o drogas y transfusiones de hemoderivados; *b*) consumo previo o actual de otros fármacos o remedios de herboristería, y *c*) características del tratamiento sospechoso de la reacción y el curso clínico de la misma. Se excluyeron otras causas de hepatopatía viral, metabólica, autoinmune u obstructiva, mediante serología apropiada y técnicas de imagen, y se efectuó un seguimiento clínico y bioquímico de cada episodio. La imputabilidad de tetrabamato en todos los casos se evaluó aplicando la escala diagnóstica del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)¹¹. Esta escala contiene una serie de cuestiones preseleccionadas que son puntuadas según la información disponible. La puntuación total es trasladada a una de las siguientes categorías de sospecha: definida o altamente probable, probable, posible, improbable y excluida. El tipo de lesión hepática fue clasificado según las recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso¹². Este sistema utiliza datos biológicos (en ausencia de biopsia hepática) para ordenar las reacciones hepatotóxicas en las alteraciones biológicas y lesiones hepáticas. La lesión hepática es subclasificada, a su vez, en hepatocelular, colestásica y mixta, según el patrón de la alteración enzimática sea principalmente de citólisis, colestasis o mixto, respectivamente. Se intentó, asimismo, establecer el mecanismo de lesión clasificando las reacciones en intrínsecas o idiosincrásicas, y éstas en mecanismo inmunoalérgico o metabólico según estuvieran presentes o no datos de alergia, como fiebre, exantema, eosinofilia o trombopenia. El período de latencia se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de los primeros síntomas, y el tiempo de tratamiento como el período total durante el cual el paciente recibió el fármaco.

Los casos fueron seguidos hasta su resolución clínica o bioquímica. Se definió como hepatotoxicidad grave, en consonancia con los criterios al uso para la generalidad de las reacciones adversas, cuando originaba hospitalización, necesidad de prolongar la misma, incapacidad permanente o muerte.

Se realizó un estudio comparativo entre los casos registrados y los publicados en la bibliografía.

RESULTADOS

Entre abril de 1994 y diciembre de 2001 se han recibido en el registro de hepatopatías asociadas a medicamentos 7 casos de hepatotoxicidad atribuible a tetrabamato, de un

total de 327 (2%). Las características demográficas, clínicas, bioquímicas y evolutivas de estos casos se resumen en las tablas I y II. Cuatro pacientes eran varones (57%) y la edad media de 57 años (rango, 35-75 años). Tres pacientes (casos 3, 4 y 7) consumían alcohol de forma moderada y uno (caso 3) tenía antecedentes de hepatopatía alcohólica. El temblor fue la causa más frecuente que motivó la prescripción de tetrabamato (57%), siendo la dosis media recomendada de 600 mg/día. En 2 casos (28,6%) la dosis prescrita fue inferior a la recomendada. Hubo expresión clínica de la hepatotoxicidad en 4 pacientes, siendo las manifestaciones más frecuentes astenia e ictericia, y constituyó un hallazgo analítico casual en el resto. El período de latencia medio de inicio de los síntomas fue de 248 días (rango, 22-730 días), y la duración media del tratamiento de 332 días (rango, 95-975 días). Dos de los pacientes precisaron ingreso hospitalario.

La serología de virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC, CMCV y VEB) y los autoanticuerpos relacionados con hepatitis autoinmune (ANA, AMA, AML y Anti LKM) fueron negativos en todos los pacientes. Asimismo, en todos los casos la ecografía abdominal reveló normalidad de la vía biliar intra y extrahepática, sin que se evidenciaran lesiones ocupantes de espacio. El valor promedio de la bilirrubina total sérica fue de 6,8 mg/dl (rango, 0,32-17,9 mg/dl), de alanina transferasa (ALT) 607 U/l (rango, 97-1.402 U/l) y los valores séricos medios de fosfatasa alcalina, expresados como múltiplos del límite superior de la normalidad, fueron 1,5 veces superiores (rango, 0,2-3). Hubo un predominio de daño hepatocelular. En un paciente (caso 3), y con el fin de descartar una hepatitis alcohólica, se procedió a la realización de una biopsia hepática que puso de manifiesto colestasis intrahepatocitaria, fibrosis en «puentes» porto-portales e infiltrado inflamatorio mixto, sin evidencia de hialina de Mallory. La imputabilidad de tetrabamato estimada por la escala diagnóstica de CIOMS define la relación causal como altamente probable en 6 casos y como probable en uno.

Ante la sospecha diagnóstica de hepatotoxicidad se procedió a la retirada del fármaco. Tras su retirada, todos los pacientes experimentaron una mejoría sintomática y una normalización gradual del perfil hepático en aproximadamente 3 meses. Se excluyó por criterios cronológicos la imputabilidad de otros tratamientos concomitantes que pudieran influir en el cuadro clínico (tabla I).

Los datos bioquímicos y evolutivos de los 22 casos recogidos en la bibliografía se exponen en la tabla III. En 4 pacientes con hepatitis aguda por tetrabamato el desenlace fue mortal⁷ y en dos de ellos existió una reexposición positiva al fármaco^{7,9}. El 64% de los casos publicados fueron mujeres. La edad media de los pacientes fue de 54 ± 18 (media ± DE) años; el período de latencia de aparición de los síntomas de 93 ± 58 días. La dosis promedio fue de 516 mg/día (rango, 150-1.800 mg/día). En 12 pacientes (57%) la dosis prescrita fue inferior a la dosis recomendada. El valor medio de ALT fue 744 ± 484 U/l. En 8 pacientes (95%) el patrón de daño hepático fue de tipo hepatocelular. En los 14 pacientes en que se realizó biopsia hepática predominó la necrosis hepatocitaria

TABLA I. Características demográficas y clínicas de los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad por tetrabamato

Paciente	Sexo	Edad (años)	Indicación Dosis (mg/día)	Latencia (días)	Duración (días)	Enfermedad de base	Tratamientos concomitantes
1	M	63	Temblor esencial 900	86	95	HTA	L-Dopa (× 3 meses)
2	M	73	Temblor esencial 900	180	180	AIT	Nicardipino (× 3 meses)
3	V	44	Abstinencia alcohólica 900	15	20	Hepatopatía alcohólica (100-150 g/día)	AAS (continúa)
4	V	35	Abstinencia alcohólica 600	120	214	Bebedor (70-80 g/día)	Heptaminol (ocasional × 1 año)
5	V	75	Temblor esencial 300	730	730	AIT	Ninguno
6	V	70	Parkinsonismo 300	485	975	Hipotiroidismo	Triflusal (× 2 años)
7	M	42	Ansiedad 300	110	110	Bebedor (40 g/día)	Nicardipino (continúa)
							Citalopram (continúa)
							Triflusal (continúa)
							Levotiroxina (continúa)
							Ninguno

V: varón; M: mujer; HTA: hipertensión arterial; AIT: accidente isquémico transitorio.

TABLA II. Parámetros bioquímicos de pacientes que presentaron hepatotoxicidad por tetrabamato

Paciente	BT (mg/dl)	ALT (U/l)	FA (× LSN)	Resolución (días)	Tipo de daño hepático	Hospitalización	Comentarios
1	17,9	867	3,0	93	Hepatocelular	Sí	
2	1,39	1402	1,6	120	Hepatocelular	No	
3	14,85	97	2,9	60	Colestasis* intrahepatocitaria	Sí	Rabdomiólisis CK 5909
4	1,0	454	0,8	90	Hepatocelular	No	
5	0,32	118	0,5	100	Hepatocelular	No	
6	0,73	381	0,2	31	Hepatocelular	No	
7	11,63	928	1,6	90	Hepatocelular	No	
Media ± DE	6,83 ± 7,6	607 ± 478	1,5 ± 1,1	83 ± 29			

*Datos de biopsia hepática. DE: desviación estándar; BT: bilirrubina total; ALT: alaninoamino transferasa; FA: fosfatasa alcalina, expresada como múltiplo del límite superior del rango de normalidad (× LSN) de cada hospital.

(9 casos), hubo una hepatitis granulomatosa, 2 casos de colestasis intracelular (que fallecieron) y otros 2 casos de colestasis centrolobular asociada a una importante necrosis hepatocelular. En 7 pacientes se objetivó eosinofilia, bien en la sangre periférica (n = 4) o en el tejido hepático (n = 3). Además, en 10 pacientes hubo presencia de algún marcador antitejido.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de hepatotoxicidad sigue basándose, en la práctica clínica, en la presencia de una cronología temporal apropiada entre el tratamiento con el fármaco sospechoso y la aparición de la lesión hepática, entre su retirada y la mejoría gradual de la misma, así como la exclusión de otras alternativas más frecuentes de daño hepático¹³. La imputabilidad de tetrabamato en nuestra serie se encuentra avalada por dicha relación temporal y la eliminación razonable de otras causas de daño hepático, lo que se refleja en la puntuación diagnóstica altamente sugestiva establecida por la escala de CIOMS. El potencial hepatotóxico del tetrabamato queda ilustrado por el antecedente de reexposición al mismo en 2 pacientes^{7,9} referidos en la bibliografía.

El mecanismo de producción de toxicidad hepática por tetrabamato no es bien conocido. No obstante, la ausencia de manifestaciones de hipersensibilidad y el largo período de latencia hasta el inicio de los síntomas apoyaría un mecanismo idiosincrásico de tipo metabólico. En este sentido, se ha sugerido que un factor determinante en la aparición de toxicidad hepática tras la administración del fármaco sería una deficiencia de la vía oxidativa de mefenitoína mediada por el citocromo CYP2C19 y que conllevaría a una alteración en su metabolismo¹⁴. Además, en 10 casos de los comunicados se detectó una elevación de los autoanticuerpos (ANA y AML) y en siete eosinofilia, lo que sugeriría que, en determinados pacientes, existiría una respuesta inmunitaria asociada en su mecanismo de producción. Se desconoce cuál de los componentes del complejo del tetrabamato podría ser responsable de su potencial hepatotóxico, aunque se ha sugerido que el febarbamato y el difebarbamato podrían tener más relevancia que el propio fenobarbital¹⁴.

La eficacia de tetrabamato en el tratamiento de las manifestaciones agudas del síndrome de privación alcohólica se ha puesto de manifiesto en ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, comparados bien con placebo¹⁵ o frente a otros agentes considerados de referencia en el momento

TABLA III. Relación de casos de hepatitis tóxica por tetrabamato publicados en la bibliografía

Autor	Edad (años) /sexo M/F	Indicación/dosis (mg/d)	Latencia síntomas (días)	Bilirrubina (mg/dl)	ALT (UI/L)	FA (UI/L)	Resolución (días)	Biopsia	Tipo daño	Comentarios
Horsmans 1991	82/M	Temblor/600	105	ND	280	ND	90	NO	Hepatocelular	AML 1/50
	76/M	Temblor/900	49	N	60	N	90	NO	Hepatocelular	ANA 1/1000
	51/M	Abstinencia alcohólica/900	28	ND	840	ND	45	Necrosis hepatocitaria, fibrosis, citolisis		
	58/F	Temblor/300	84	ND	400	ND	90	Necrosis centrolobulillar, Infiltrado portal		
Pariente 1992	70/M	Temblor/300	15	ND	680	ND	Meses tras cada retirada	NO	Hepatocelular	Reintroducción + ANA 1/160 AML+ ANA 1/200 AML 1/20
Brocheriou 1993	29/M	Movimientos anormales/600	165	10	1.200	N	169	Necrosis hepatocitaria infiltrado de PMN		
Binder 1995	28/F	Abstinencia alcohólica/900-1800	180	6,94	552	235	90	Necrosis panlobulillar, infiltrado mononuclear		
Cayla 1995	65/F	Depresión/300	30	N	400	N	21	Necrosis hepatocitaria, infiltrado de PMN y eosinófilos		Reintroducción ANA 1/500
Shneider 1995	37/F	Depresión/150	210	×1,6 LSN	1.240	×1,2 LSN	13	Necrosis portal y lobulillar, infiltrado inflamatorio de PMN		ANA 1/1000 AML 1/50
Cadranet 1999	31/F	Ansiedad/1200	129	11,76	2.010	N	90	Necrosis lobulillar, infiltrado eosinófilos		ANA GP210 1/340
	35/F	Ansiedad/200	110	5,88	539	×2,4 LSN	30	Necrosis panlobulillar, infiltrado linfocitos y eosinófilos		
Dumortrier 2000	59/F	Depresión/300	111	22,17	1.760	ND	Fallecimiento	Necrosis hepatocitaria, colestasis centrolobular		ANA 1/256
	82/F	Depresión/450	33	N	1.120	ND	Fallecimiento		Hepatocelular	
	41/F	Depresión/300	198	N	720	ND	35		Hepatocelular	
	66/F	Abstinencia alcohólica/ND	42	N	440	ND	60		Hepatocelular	
	65/F	Temblor/300	81	12,41	720	ND	90	Necrosis centrolobular y colestasis intracelular		ANA 1/64 Eosinofilia Eosinofilia Eosinofilia
	60/M	Temblor/300	39	ND	644	ND	21		Hepatocelular	
	31/F	Temblor y depresión/300	31	N	1.000	ND	21	Necrosis pericentrolobular		
	49/F	Depresión/600	101	N	436	ND	21	Hepatitis granulomatosa		ANA 1/64
	61/F	Depresión y manía/600	150	N	56	ND	Fallecimiento	Colestasis intracelular y fibrosis portal		
	40/M	Temblor/450	60	N	352	ND	60		Hepatocelular	
	70/M	Temblor/600	89	11,8	908	ND	Fallecimiento	Colestasis intracelular		Eosinofilia

ND: datos no disponibles; N: normal; LSN: límite superior de la normalidad; ANA: anticuerpos antinucleares, AML: anticuerpos antimúsculo liso.

de realización de dichos estudios¹⁶⁻²⁰ (clordiacépoído, meprobamato, tiaprida, clormetiazol y fenobarbital). Estos estudios fueron de corta duración (3 a 28 días) e incluyeron a un escaso número de pacientes que habían requerido ingreso hospitalario. Así, sorprende que no hayan sido capaces de poner de manifiesto el daño hepático ocasionado por tetrabamato descubierto con posterioridad al ser utilizado ambulatoriamente, en poblaciones más amplias y con tratamientos más prolongados.

Las circunstancias que en la mayoría de los casos motivaron la prescripción de tetrabamato fueron temblor esencial (en nuestra serie) y cuadros de ansiedad/depresión (en series publicadas), sustancialmente diferentes a las autorizadas, lo que, además, podría haber condicionado las diferencias de sexo encontradas entre ambas poblaciones (sesgo por indicación).

Significativamente, sólo en 5 casos del total de los pacientes analizados, el tetrabamato estuvo indicado para la abstinencia alcohólica, aunque con una duración promedio del tratamiento de 77 días, muy superior a lo establecido en el prospecto de la especialidad.

En algunas publicaciones realizadas en el ámbito de la atención primaria^{21,22} se afirma expresamente que el tetrabamato carece de poder adictivo, no potencia los efectos del alcohol y se tolera perfectamente. Máxime cuando, por tratarse de un compuesto barbitúrico, cabría esperar una acción depresora del sistema nervioso central y desarrollo de dependencia, en particular en esta población con alto poder adictivo^{23,24}.

Actualmente, las benzodiacepinas son el tratamiento de elección²⁵ para el manejo del síndrome de abstinencia alcohólica debido a que presentan un perfil de seguridad y eficacia superior a los compuestos barbitúricos. Además, incluso estos últimos ya no se consideran apropiados para esta indicación²⁶, ni para el temblor esencial²⁷, para el que se han prescrito de forma habitual.

En resumen, el caso de tetrabamato podría ilustrar la frecuente circunstancia de que, en ocasiones, una utilización de los fármacos alejada de sus indicaciones determina la aparición de efectos tóxicos inesperados. Debe reflexionarse sobre la divergencia entre la medicina basada en la evidencia (ensayos clínicos) y la práctica clínica real, aca-

so porque los nuevos fármacos introducidos en el mercado no cubren todas las expectativas del médico práctico, que trata entonces de adaptarlos a estas necesidades.

Finalmente, otro aspecto que incide de manera especial en el caso de tetrabamato es la absoluta necesidad de revaluar periódicamente la relación beneficio-riesgo de fármacos con un largo período de permanencia en el mercado y, probablemente, aprobados en condiciones de exigencia menos estrictas que las actuales.

En consonancia con ello, el tetrabamato ha sido recientemente retirado del mercado español –único país donde permanecía– al no poderse demostrar una relación beneficio-riesgo actualizada favorable.

BIBLIOGRAFÍA

- Schuckit M. Alcohol y alcoholismo. En: Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martín J, Fauci A, Kasper D, editors. Harrison. Principios de medicina interna. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1994;p.2793-9.
- Soria Aledo A, Arroyo Domingo E, García Salom P, Alberto Benavent J, Selva Otaolaurruchi J. Paciente en tratamiento con tetrabamato que presentó cuadro de intoxicación aguda barbitúrica. *Farm Hosp* 1999;23:372-3.
- Lleonart R, Nomdedeu J, Sambeat MA. Síndrome de Stevens-Johnson inducido por tetrabamato en un paciente con infección VIH. *Med Clin (Barc)* 1992;99:46.
- Gali JM, Vilanova JL, Mayos M, Cornudella R, de las Heras P, Rodríguez Arias JM. Febarbamate-induced pulmonary eosinophilia: a case report. *Respiration* 1986;49:231-4.
- Horsmans Y, Larrey D, Pessayre D, Rueff B, Degott C, Benhamou JP. Atrium-related hepatitis. Report of four cases. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:648-52.
- Dumortier J, Bellemín B, Jacob P, Berger F, Chevallier M, Scoazec J-Y, et al. Liver injury due to tetrabamato (Atrium®): an analysis of 11 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1007-12.
- Pariante EA, Mineur D. Atrium-induced hepatitis with autoimmune pattern. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:485-6.
- Brocheriou I, Zafrani ES, Mavrier P. Severe acute hepatitis caused by Atrium. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:305-6.
- Cayla JM, Fandi L, Arnould P, Degott C, Gouffier E. Atrium 300 hepatitis. A new case. *Presse Med* 1995;24:1665.
- Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez CJ, Sanchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33:123-30.
- Danan G, Bénichou C. Casualty assessment of adverse reaction to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meeting: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-30.
- Report of an international Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
- Andrade RJ, Lucena MI, García-Cortés M, Alcántara Benítez R. Alteraciones hepáticas secundarias a medicamentos en www.prous.es Timely Topics in Medicine. *Hepatología* 2001; octubre-noviembre.
- Horsmans Y, Lannes D, Pessayre D, Larrey D. Possible association between poor metabolism of mephenytoin and hepatotoxicity caused by Atrium®, a fixed combination preparation containing phenobarbital, febarbamato and difebarbamato. *J Hepatol* 1994;21:1075-9.
- Blanchard C. Comparation en double-aveugle de l'efficacité et de la tolérance d'Atrium 300 versus placebo dans le traitement des signes de sevrage alcoolique. *Psychologic Médicale* 1985; 17:159-63.
- Santo Domingo Carrasco J, Bravo Ortiz MF, Barroso Cañizares A, Caballero Martín L. Estudio a doble ciego de la eficacia de tetrabamato y el tiapride en el tratamiento del síndrome de privación alcohólica. *Med Clin (Barc)* 1985;85:533-6.
- Rodríguez Martos Dauer A, Pons Villegas J, Vecino Santos G, Galmés Olmos JL. Tetrabamato versus clometiazol en el tratamiento hospitalario del síndrome de abstinencia de alcohol (SAA). *Rev Psiquiatr Psicol Med* 1983;16:273-88.
- Soler Insa PA, San Molina LL. Ensayo terapéutico del tratamiento en el síndrome de abstinencia alcohólico. *Rev Psiquiatr Psicol Med* 1985;17:43-56.
- Teijeiro J. Etude comparée en double-aveugle de l'Atrium 300 et de l'hémimineurine chez les alcooliques chroniques. *Praxis* 1976;65:420-2.
- Calanca A, Seywert F. Etude en double-aveugle chez l'alcoolique des effets psychosédatifs de l'Atrium 300 et du phénobarbital. *Médecine Hygiène* 1975;33:1006-9.
- Rodríguez-Martos A. Ansíolisis en el paciente bebedor. *Aten Primaria* 1994;13:260-6.
- Castells Molina S, Hernández-Pérez M, Darias Curvo S, Herrera Armas MJ. Tratamiento farmacológico del alcoholismo. *Farmacoterapia* 2000;17:172-5.
- Kosten TR, Markov A, Kobb GF. Depression and stimulant dependence: neurobiology and pharmacotherapy. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:737-45.
- Chignon JM, Cortés MJ, Martín P, Chabannes JP. Attempted suicide and alcohol dependence: results of an epidemiologic survey. *Encephale* 1988;24:347-54.
- Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA* 1997;278:144-51.
- Catálogo de especialidades farmacéuticas 1998. Madrid: Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 1998;p.1522.
- Louis ED. Essential Tremor. *N Engl J Med* 2001;345:887-91.