UNIVERSIDAD DE MALAGA
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

"EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD EN HEPATOTOXICIDAD. COMPARACIÓN DE LA OPERATIVIDAD DE UNA ESCALA GENERAL, ESCALA DE NARANJO, CON LA ESCALA ESPECÍFICA DE CIOMS."

Tesis Doctoral presentada por
Dª. MIREN GARCÍA CORTÉS

Dirigida por
Dr. D. RAÚL J. ANDRADE BELLIDO
(Dpto. Medicina)
Dra. Dña. MARIA ISABEL LUCENA GONZALEZ
(Dpto. Farmacología, Fisiología y Pediatría).

MALAGA 2006

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

D. RAÚL J. ANDRADE BELLIDO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA Y FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DE APARATO DIGESTIVO DEL SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA DE MÁLAGA.

CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título "Evaluación de causalidad en hepatotoxicidad. Comparación de la operatividad de una escala general, escala de Naranjo, con la escala específica de CIOMS.", presentada por Doña Miren García Cortés con DNI 44127385-E, para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Málaga, Agosto de 2006

Fdo Raúl J. Andrade Bellido

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

DÑA. MARIA ISABEL LUCENA GONZÁLEZ, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, FISIOLOGÍA Y PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA Y FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA DE MÁLAGA.

CERTIFICA:

Que la memoria que lleva por título "Evaluación de causalidad en hepatotoxicidad. Comparación de la operatividad de una escala general, escala de Naranjo, con la escala específica de CIOMS.", presentada por Doña Miren García Cortés con DNI 44127385-E, para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Málaga, Agosto de 2006.

Fdo.: María Isabel Lucena González

Dedicado a Juan.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer y dedicar este trabajo a las personas que han contribuido a la realización del mismo, especialmente a los Doctores Maria Isabel Lucena González y Raúl J. Andrade Bellido directores de esta tesis y creadores del Registro de Hepatotoxicidad.

A Ketevan Pachkoria, por su participación directa en el presente estudio, al Doctor Ramiro Alcántara Benítez por su colaboración en el diseño del trabajo y a Ramón Hidalgo por su inestimable ayuda en la elaboración estadística del mismo.

A mis padres, cuyo ejemplo hizo nacer en mí la vocación médica e investigadora y sin cuyo esfuerzo nada de esto hubiera sido posible.

Al personal médico, de enfermería y auxiliar del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de La Victoria no sólo por su colaboración en la práctica clínica diaria sino también por su ayuda y apoyo en el camino del aprendizaje de la especialidad.

Agradecer por último a todos los profesionales que forman parte del Grupo de Estudio para las Hepatopatías asociadas a Medicamentos (GEHAM) por su colaboración en la recopilación y envío de casos de hepatotoxicidad al Registro.

ABREVIATURAS

AAS: Acido acetil-salicílico.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

AUDC: Acido Ursodesoxicólico.

CIOMS: Council for Internacional Organizations of Medical Sciences.

CMV: citomegalovirus.

CYP 450: Citocromo P 450.

HLA: Complejo mayor de histocompatibilidad.

HTX: Hepatotoxicidad.

IBP: Inhibidor de la bomba de protones.

RAH: Reacciones adversas hepáticas.

RUCAM: Russel Uclaf casusality assessment method.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

INDICE

Paginas

CAPÍTULO I: JUSTIFICACIÓN…… 1-3

CAPÍTULO II: INTRODUCCIÓN……... 4-79

I. EPIDEMIOLOGÍA……..6-10

II. ETIOPATOGENIA…… 10-14

III. FACTORES DE RIESGO……. 14-22

IV. TIPOS DE LESIÓN HEPATOTÓXICA……... 22-28

V. MANIFESTACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS…….. 28-30

VI. DIAGNÓSTICO……. 30-71

VII. HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO……... 71-74

VIII. TRATAMIENTO…….. 74-76

IX. PREVENCIÓN EN HEPATOTOXICIDAD…….. 76-79

CAPÍTULO III: OBJETIVOS …… 80-81

CAPÍTULO IV: MATERIAL Y MÉTODOS…….. 82-100

I. SELECCIÓN DE CASOS…….. 82-94

II. SISTEMA DE PUNTUACIÓN…….. 95-96

III. ANÁLISIS ESTADÍSTICO…… 96-99

IV. SOFTWARE…….... 99-100

CAPÍTULO V: RESULTADOS……... 101-131

CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN…….. 132-147

CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES…….. 148-149

CAPÍTULO VIII: BIBLIOGRAFÍA…… 150-173

Justificación

Los efectos adversos hepáticos son un problema de salud pública importante cuya incidencia está aumentando debido a la introducción en el mercado de nuevos productos farmacológicos, a la polimedicación y al aumento de la esperanza de vida de la población general. Es más, la hepatotoxicidad es una de las causas más frecuentes de retirada de fármacos del mercado, restricción de indicaciones y constituye una causa frecuente de muerte inducida por medicamentos.[1]

El diagnóstico de las reacciones adversas en general y hepáticas en particular, puede llegar a ser muy difícil y en ocasiones con un gran componente de subjetividad debido a la ausencia de marcadores específicos para su detección. Con el fin de objetivizar y mejorar la valoración de los efectos adversos a medicamentos se han desarrollado diversos instrumentos de evaluación de causalidad en las últimas décadas. Estos métodos se componen de tablas de decisión, algoritmos y escalas que derivan en categorías de probabilidad. Entre los sistemas no órgano-específicos desarrollados para la valoración de efectos secundarios en general, destacan el algoritmo de Karch y Lasagna, el método de Kramer y la escala de Naranjo.[2-4] Por otro lado, los instrumentos

órgano-específicos concebidos para la valoración de efectos adversos hepáticos son la escala de Striker, la escala de CIOMS/RUCAM (Council for Internacional Organizations of Medical Sciences/Russel Uclaf casusality assessment method) y la de María y Victorino.[5-7] Consecuentemente parecería lógico que las reacciones hepatotóxicas fueran evaluadas mediante estos últimos métodos más específicos, de los cuales el que ha demostrado mayor validez y reproducibilidad es la escala de CIOMS/RUCAM derivada de una reunión internacional de expertos en la materia.[8]

Hoy día, todavía hay revistas científicas internacionales que solicitan la aplicación de la escala de Naranjo (general) entre los requerimientos para la publicación de casos de efectos adversos a fármacos. Nuestro grupo de trabajo observó que los resultados derivados de la aplicación de dicho método diagnóstico por los autores y los revisores de la revista internacional Annals of Pharmacotherapy en tres casos de hepatotoxicidad secundaria a bencilpenicilina y lansoprazol fueron diferentes derivando ello en distintos grados de probabilidad del efecto adverso.[9,10] Esto llevó a la reevaluación de los casos descritos mediante la aplicación de otro método diagnóstico más específico para los efectos adversos hepáticos, la escala de CIOMS/RUCAM y la consiguiente comparación nos hizo concluir que los resultados obtenidos con este último eran más acordes con la opinión de los profesionales encargados de la valoración de casos de hepatotoxicidad.[11] Debido a esta observación se decidió realizar un estudio comparativo entre los dos métodos de evaluación de efectos adversos farmacológicos, la

escala de Naranjo no órgano específica y la escala de CIOMS/RUCAM específica para lesiones hepáticas, mediante su aplicación a casos reales de hepatotoxicidad.

Introducción

La hepatotoxicidad (HTX) se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos.[12] El término reacción medicamentosa adversa se designa a la aparición de efectos deletéreos no intencionales que se producen con dosis farmacológicas utilizadas con fines profilácticos y terapéuticos.[13] Las reacciones medicamentosas adversas que afectan al hígado son más difíciles de definir, por lo que dicho concepto ha sido establecido por reuniones de consenso e incluye al menos una de las siguientes alteraciones de los análisis bioquímicos hepáticos: 1) Aumento de alanino aminotransferasa más de dos veces el límite alto de la normalidad; 2) Aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica más de dos veces el límite alto de la normalidad; 3) Aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa Alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el límite alto de la normalidad.[14]

Los avances científicos y tecnológicos conllevan la mejoría del diagnóstico y tratamiento de muchas patologías, pero también están aumentando la incidencia de enfermedades yatrogénicas. Dado que el hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de nutrientes, fármacos y otros xenobióticos potencialmente tóxicos que

deben atravesarlo antes de alcanzar el torrente sanguíneo y otros tejidos, este hecho lo hace particularmente susceptible a los fenómenos de toxicidad química. Es más, el número de sustancias ajenas al organismo con actividad biológica capaces de inducir enfermedad hepática es muy amplio, habiendo sido incriminados en la actualidad más de 1100 fármacos en episodios de hepatotoxicidad –excluyendo drogas de abuso y remedios de herboristería-.[15-16]

Aunque las reacciones adversas hepáticas (RAH) se consideren relativamente raras en el conjunto de las reacciones adversas (4-10%), tienen una especial trascendencia clínica debido a su potencial gravedad (hasta un 5% de mortalidad según las series).[17-20] Es más, la hepatotoxicidad representa un problema sanitario de primer orden en aumento en las últimas décadas, dado que es una de las principales causas de muerte secundaria a medicamentos y supone la principal causa de retirada, suspensión de comercialización y restricción de las indicaciones de productos farmacológicos del mercado farmacéutico en Europa y en Estados Unidos.[1,16,21] Un ejemplo reciente de la importancia de las reacciones adversas hepáticas es el caso de la troglitazona, antidiabético oral nuevo que tuvo que ser retirado del mercado a los tres años de su comercialización debido a casos de lesión hepática severa con resultado de transplante hepático e incluso muerte en algunos pacientes.[22] Otros ejemplos de fármacos retirados recientemente del mercado por su potencial hepatotóxico son la ebrotidina, la tolcapona, la nefazodona, el tetrabamato, la nimesulida y el trovafloxacino.

I. EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de que la información epidemiológica sobre el efecto tóxico de los fármacos en el hígado es escasa y fragmentaria, se sabe que la incidencia de HTX está aumentando de forma paralela a la introducción de nuevos agentes en el mercado, al aumento de la esperanza de vida, a la polimedicación y al uso cada vez más extendido de productos herbales.[23]

El desconocimiento de la incidencia real de esta patología es debido a varias causas.[16,20,24] En primer lugar, la mayoría de los datos disponibles hoy día son de naturaleza retrospectiva y derivan de las observaciones de casos aislados o de series publicadas en la literatura, de la comunicación espontánea de incidencias a las agencias estatales de fármacovigilancia y alguna información adicional obtenida de programas de vigilancia postcomercialización o de monitorización de poblaciones específicas. En segundo lugar, existe una infranotificación de casos por parte del personal sanitario en probable relación con el bajo índice de sospecha por parte del personal facultativo; y finalmente hay que tener en cuenta que al no disponer de marcadores específicos de hepatotoxicidad, obtener un diagnóstico etiológico de certeza puede llegar a ser sumamente difícil. Todo lo expuesto explica que la notificación de casos de HTX no supere en la práctica el 10% de las que realmente acontecen.

Un estudio prospectivo poblacional de incidencia de HTX publicado en los últimos años realizado en una región francesa analizando casos de daño hepático

secundario a fármacos durante un periodo de tres años, recoge una tasa de incidencia anual de 13,9+/-2,4 casos de HTX por cien mil habitantes, con una incidencia estandarizada global de 80 casos por millón de habitantes y año, de los cuales el 12 % precisaron hospitalización y el 6% fallecieron.[25] Los autores del estudio extrapolaron dichos resultados al resto de la población francesa calculando una incidencia de 8000 casos de hepatotoxicidad nuevos al año entre los cuales habría 500 fallecimientos por dicho motivo. Es importante señalar que estos resultados suponían un número de casos de HTX 16 veces mayor de los que se notifican a las autoridades sanitarias francesas, corroborando la existencia del problema de la infranotificación previamente expuesto.

En España, Ibáñez y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en Cataluña, cuyo resultado obtuvo una incidencia de 7,4 casos de enfermedad hepática aguda severa secundaria a fármacos por millón habitantes y año con una mortalidad de 0,8 por millón y año.[26] A diferencia de este estudio, la incidencia calculada por nuestro grupo en Málaga fue mayor; resultando una incidencia anual cruda del 34,2+/-10,7 casos por millón siendo la incidencia de enfermedad hepática seria del 16,6+/-6,7 casos por millón de habitantes y año.[27] La razón por la que dicha incidencia sigue siendo menor que la hallada en Francia probablemente responde a que en el estudio local sólo se incluyeron los pacientes del centro hospitalario sin contar los casos estudiados y seguidos en atención primaria y los pacientes pediátricos. Por último, un estudio caso-control poblacional retrospectivo realizado utilizando una base de datos Británica estimó una incidencia de enfermedad hepática seria idiopática posiblemente relacionada con fármacos en 2,4 casos por 100000 habitantes y año.[28]

Se calcula que la HTX supone entre 1/600 a 1/3.500 de todos los ingresos hospitalarios y se estima que los fármacos son responsables del 2-5% de los casos de ictericia que ingresan en un hospital, de aproximadamente un 10% de los casos de hepatitis aguda y de un 7-20% de los casos de insuficiencia hepática fulminante.[29-32] En España, la hepatitis tóxica constituye el 14% de los casos de lesión hepática que ingresan en un hospital (valorada como elevación de transaminasas por encima de 400 UI/dl).[33]

Otro dato importante, es que los fármacos han alcanzado el primer puesto como causa de fallo hepático fulminante (FHF) tanto en Estados Unidos como en Europa.[34,35] Un estudio prospectivo multicéntrico del grupo cooperativo Acute Liver Failure Study Group (ALFSG) valorando los ingresos consecutivos de pacientes con fracaso hepático agudo en 17 hospitales de Estados Unidos, señala los medicamentos (incluyendo los casos de intoxicación por paracetamol: 39%) como la causa más frecuente de fallo hepático agudo, superando incluso a las producidas por los virus de hepatitis A y B.[34] Es más, el porcentaje de casos de fallo hepático fulminante secundario a hepatotoxicidad de tipo idiosincrásico varía de un 7% a un 16% según estudios realizados en distintos países.[36-41] No obstante, todavía una proporción sustancial de casos de insuficiencia hepática aguda grave permanecen sin clasificar tras una evaluación exhaustiva. La detección de aductos paracetamol-proteína (marcador subrogado de HTX) en un 19% de este tipo de pacientes ha arrojado nuevas evidencias sobre la responsabilidad de los fármacos en al menos una parte de los casos de fallo hepático idiopático.[42]

Aunque es importante tener presente que cualquier fármaco o sustancia ajena al organismo puede ser susceptible de provocar lesión hepática, existe una gran variabilidad en el potencial hepatotóxico de los distintos medicamentos. Dicho potencial lesivo o frecuencia con la que un agente medicinal induce toxicidad hepática es también desconocido en la práctica, ya que aunque para ciertos medicamentos pueda calcularse con relativa precisión el número de casos de daño hepático (numerador), es imposible determinar el total de sujetos expuestos (denominador). La mayoría de las estimaciones sitúan la prevalencia de las reacciones adversas hepáticas idiosincrásicas entre 1/10000 a 1/100000 exposiciones para la mayoría de los fármacos.[5,13,20] En la actualidad, los fármacos comercializados que presentan mayor prevalencia de hepatotoxicidad (alrededor de un 1%) son la isoniazida, la clorpromacina y la tacrina.[43]

Además de lo expuesto, la frecuencia de los fármacos imputados en eventos de toxicidad hepática cambia en el tiempo y de unos países a otros. En los años 60, la causa más frecuente de ictericia producida por fármacos era la clorpromacina siendo sustituida por el halotano en la década de los 70-80.[19,29] Estos fármacos han sido sustituidos hoy día por otros con menor potencial hepatotóxico pero mayor número de prescripciones, por lo que en la actualidad los grupos farmacológicos más frecuentemente incriminados en la aparición de reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas son los anti-infecciosos incluyendo los antituberculosos, los fármacos del sistema nervioso central y los músculoesqueléticos.[26,27,34] Y al contrario, hay fármacos de uso común como la insulina, la digoxina o la teofilina que no han sido imputados de forma consistente en RAH.[44]

En cuanto a la diferencia geográfica, el paracetamol es el fármaco que con mayor frecuencia es imputado como causa de HTX en el Reino Unido y en Estados Unidos.[34,35,45] En cambio, en nuestro ámbito el fármaco que de forma independiente mayor número de casos de HTX produce es el antibiótico amoxicilina-ácido clavulánico (14 % de todos los casos incluidos en un registro de hepatotoxicidad).[46]

Por último, otras sustancias que están ganando importancia en las reacciones hepatotóxicas son las drogas de abuso como el éxtasis y los derivados anfetamínicos, los productos herbales y los excipientes de las formulaciones de los fármacos.[20,40,47,48]

II. ETIOPATOGENIA

Existen dos tipos de hepatotoxicidad: intrínseca e idiosincrásica. La HTX intrínseca o dosis dependiente, es predecible y reproducible y ocurre con una minoría de fármacos. Mientras algunas de estas hepatotoxinas actúan directamente sobre el hepatocito, otras lo hacen a través de un compuesto tóxico generado durante su metabolismo cuyo ejemplo más característico es el paracetamol. Otros ejemplos de hepatotoxicidad intrínseca son los producidos por el ácido acetil-salicílico, la intoxicación por setas (*amanita phaloides*) y las alteraciones hepáticas producidas por productos industriales como el tetracloruro de carbono. La HTX idiosincrásica en cambio, ocurre de modo impredecible, no se relaciona con la dosis y no es reproducible en animales de experimentación. Esta última a su vez se divide en idiosincrasia metabólica e inmunoalérgica.[20]

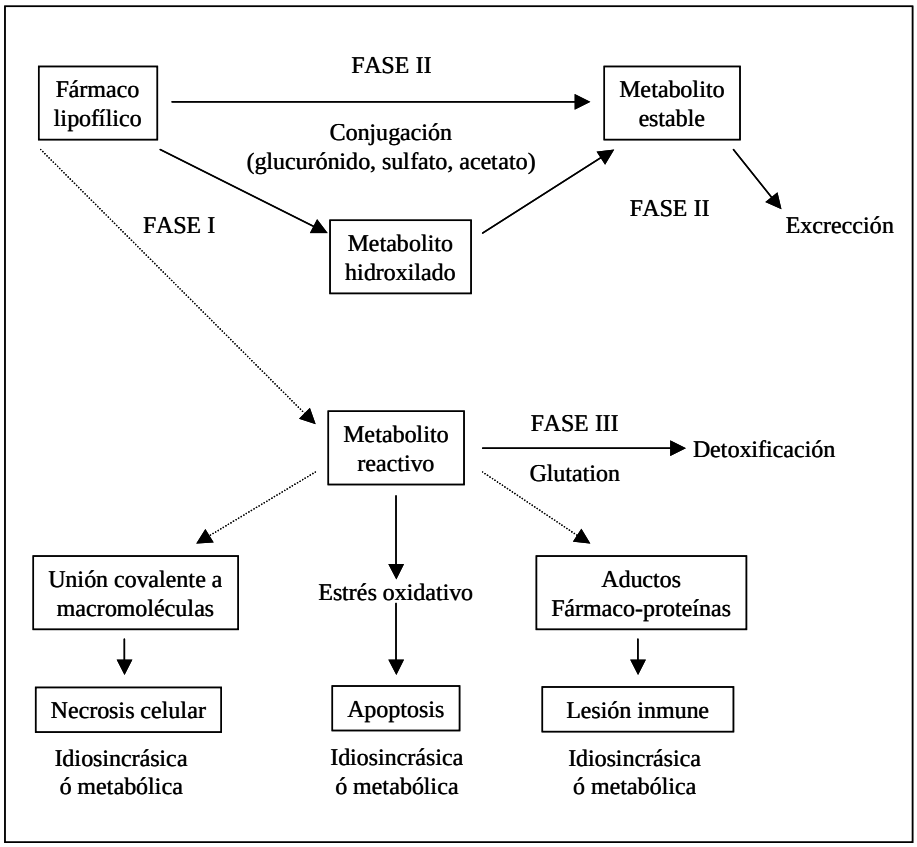


Figura 1: Metabolismo de los fármacos en el hígado.

El metabolismo de los fármacos en el hígado se produce fundamentalmente en dos fases (figura 1). Las reacciones de fase I consisten en reacciones de oxidación y reducción que modifican o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de hidrólisis que rompen los enlaces ésteres y amidas y liberan también nuevos grupos funcionales. Estos cambios se siguen de un aumento de la hidrosolubilidad de los metabolitos, lo cual facilita su excreción biliar y urinaria. Las reacciones de fase II son reacciones de conjugación en las que el fármaco o un metabolito derivado del mismo se acoplan con substratos endógenos como el ácido glucurónico, acético o sulfúrico, que

nuevamente generan metabolitos más solubles en medios hídricos facilitando de esta forma su excreción.

La mayoría de los mecanismos celulares implicados en la lesión hepática tóxica idiosincrásica siguen siendo desconocidos. La hipótesis más plausible es la generación de metabolitos reactivos durante las reacciones de biotransformación hepática de fase I gobernadas por el citocromo P-450 (CYP450), un conjunto de enzimas microsomales bajo control genético. La ausencia de un determinado CYP o la presencia de polimorfismo en uno o varios CYP determinaría, bien la inactivación del compuesto original (tóxico) o bien la formación de metabolitos aberrantes (idiosincrasia metabólica).[49] El resultado de éste proceso es la presencia intracelular de radicales libres o compuestos electrofílicos que depleccionan el glutation de las células, se unen covalentemente a proteínas, lípidos o ácidos nucléicos o inducen peroxidación lipídica.

La lesión citotóxica culmina en la muerte celular por necrosis o apoptosis. La necrosis es consecuencia directa de la peroxidación de los lípidos de membrana, dando lugar a la rotura celular y a la salida de componentes citosólicos al espacio extracelular. La apoptosis en cambio se caracteriza por la condensación progresiva de la cromatina nuclear, descrita sobre todo en relación con la toxicidad por ácidos biliares y mediada por un mecanismo dependiente de Fas (proteína receptora de la familiar de receptores del factor de necrosis tumoral alfa). El exceso de ácidos biliares en el citosol hepático ocasiona una traslocación del Fas citosólico a la membrana, uniéndose a su ligando fisiológco (FasL), lo cual desencadena la cascada de caspasas que culmina en la

apoptosis celular.[50] Sin embargo, el efecto citotóxico también puede ser secundario al estrés oxidativo que se genera durante el metabolismo de las toxinas. En situación de estrés oxidativo se produce una depleción de ATP, la oxidación de grupos sulfidrilo de las proteínas, trastornos en la hemostasis iónica y un aumento sostenido en la concentración intracelular de Ca^{++}. Todo esto conduce en última instancia a la pérdida de la integridad celular.[51]

En una minoría de casos el metabolito reactivo presumiblemente forma aductos con proteínas o con el propio enzima microsomal que lo ha generado comportándose como un neoantíageno. Estos neoantígenos formados a nivel del citosol, migran hacia la membrana celular bien vía vesicular o uniéndose a moléculas HLA de membrana desde donde estimulan la respuesta inmune celular y humoral dirigida contra las células hepáticas originando así las reacciones idiosincrásicas inmunoalérgicas o por hipersensibilidad.[51,52]

En raras ocasiones la hepatotoxicidad idiosincrásica sobreviene por un fallo genéticamente condicionado en los sistemas enzimáticos de detoxificación (reacciones de fase II) encargados de neutralizar los metabolitos reactivos, los cuales pueden dar lugar a determinados síndromes como la colestasis, al inhibir transportadores específicos de la bilis, o a la esteatosis microvesicular y esteatohepatitis al alterar la β-oxidación mitocondrial.

En resumen, los mecanismos de hepatotoxicidad incluyen la necrosis celular por peroxidación lipídica, la apoptosis, el estrés oxidativo, la formación de metabolitos reactivos que pueden llevar a reacciones inmunológicas o autoinmunes, y las alteraciones de la función mitocondrial (Figura 2).

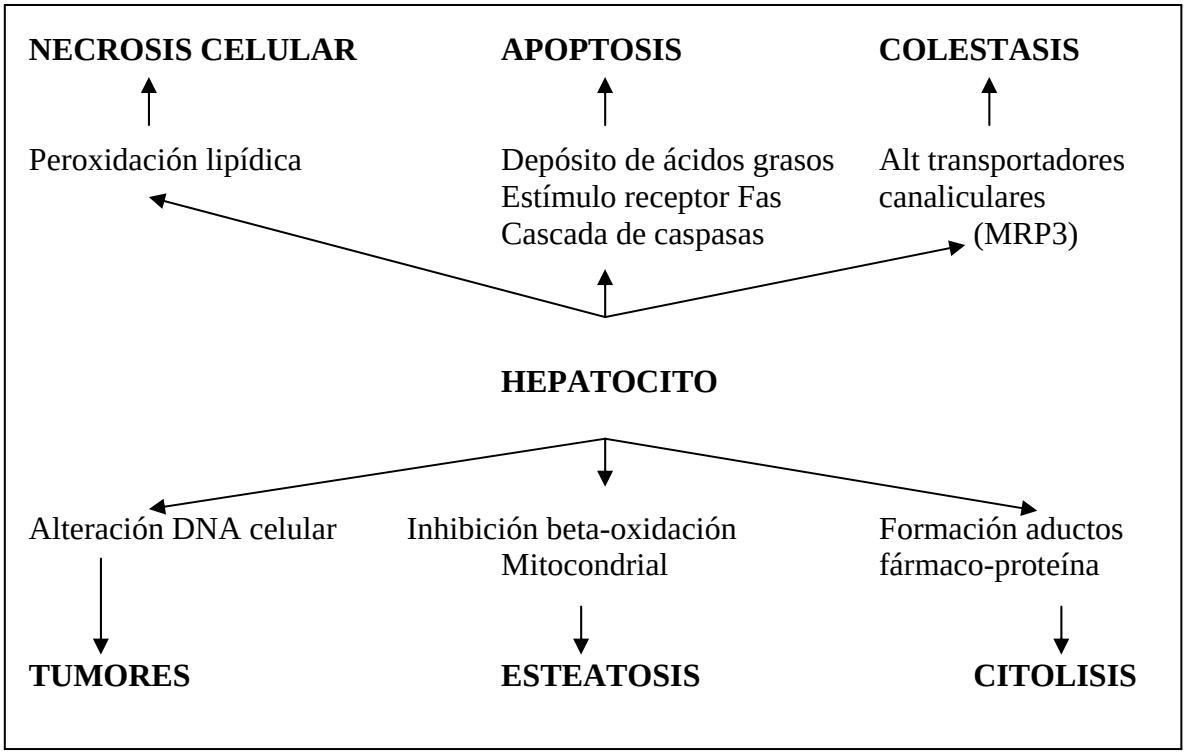


Figura 2: Esquema de los principales mecanismos patogénicos que conllevan el desarrollo de alteraciones hepatotóxicas.

III. FACTORES DE RIESGO

La susceptibilidad individual al daño hepático farmacológico depende de factores tanto genéticos como adquiridos. Dichos factores actuarían presumiblemente mediante la inducción o inhibición del CYP, o mediante la interferencia con los

sistemas enzimáticos detoxificadores. Los factores de riesgo comúnmente relacionados con las reacciones adversas hepáticas son los factores genéticos, la edad, el sexo, los factores metabólicos y hormonales, el consumo de alcohol, el uso concomitante de otros medicamentos y la presencia de determinadas enfermedades subyacentes.

- ***Factores genéticos*:**

La variabilidad genética es posiblemente el factor de riesgo más importante en hepatotoxicidad dado que el polimorfismo genético tiene una fuerte influencia en el metabolismo de los medicamentos y sustancias ajenas al organismo.[53,54] Los factores genéticos determinan no sólo la actividad de las vías de metabolización de fármacos y otras sustancias xenobióticas, sino también la efectividad de los factores protectores del huésped como los antioxidantes y la regulación de la respuesta inmunológica (Tabla I).

Los ejemplos documentados de HTX relacionados con una predisposición familiar son escasos e involucran al halotano y la fenitoína.[55,56] Además, las alteraciones mitocondriales hereditarias representan un factor de riesgo para las RAH debidas a ácido valproico.[57]

La existencia de polimorfismos genéticos del complejo enzimático citocromo P-450 y de otras enzimas hepáticas provoca una variabilidad individual en el metabolismo de los medicamentos que puede favorecer o producir reacciones de hepatotoxicidad. El ejemplo más característico es la asociación entre el déficit de CYP 2D6 y la HTX secundaria a perhexilina.[58] También se ha observado una asociación entre el déficit de

CYP 2C19 con la HTX secundaria al tetrabamato (Atrium o Sevrium), combinación de febarbamato, difebarbamato y fenobarbital y la producida por la troglitazona o el polimorfismo del CYP 2E1 y la HTX por fármacos antituberculosos.[59-61] La disminución de la capacidad de acetilación debido a la reducción del N-acetil transferasa tipo 2 (NAT2) o acetiladores lentos, se ha incriminado en la toxicidad por sulfonamidas, hidralacina o isoniacida.[53,62,63] Por último, se ha relacionado la reducción de la capacidad de glucuronización en pacientes con síndrome de Gilbert y la toxicidad por irinocetan.[64]

Actualmente existe controversia respecto a si variaciones genéticas en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA II) determinarían cierta predisposición a las RAH debido al papel que desempeñan en la respuesta inmunológica. Sin embargo, sí se ha observado una influencia genética del HLA II en la expresión bioquímica de la lesión hepática colestásica o mixta (relación directa con los alelos HLA-DRB1*15 y HLA DQB1*06 e inversa con la expresión de los alelos DRB1*07 y DQB1*02), lo cual explicaría la posibilidad de producir distintos tipos de lesión por un mismo fármaco.[65] Además, dichos hallazgos sugieren que una parte importante de casos de HTX de tipo colestásico/mixto podría tener un origen inmunoalérgico determinado genéticamente.[66]

Finalmente, parece existir una mayor predisposición de RAH en los individuos con antecedentes familiares de hepatotoxicidad inmunoalérgica y en pacientes con

antecedentes personales de atopia, aunque dichas afirmaciones están pendientes de comprobación.

Variabilidad genética	Fármacos	Efecto
CYP-450		
CYP2D6	Antidepresivos, perhexilina, AINEs, Leflunomida	
CYP2C9	IBPs	
CYP2C19	Troglitazona, Tetrabamato	
CYP2E1	Antituberculosos	
Déficit NAT2	INH, sulfonamidas, hidralacina	
Déf. epoxido hidrolasa	Fenitoina, carbamacepina	
Déf. glutation sintetasa	Paracetamol	
Déf. sulfoxidación	D-penicilamina, clorpromacina	
HLA-II		
DRB1*15		Relación tipo lesión col/mixta
DRB1*06		Relación tipo lesión col/mixta
DRB1*1501	Amoxi-clavulánico	
DRB5*0101	Amoxi-clavulánico	
DQB1*0602	Amoxi-clavulánico	
DRB1*07		Protector
DQB1*02		Protector
Interleuquinas		
IL-10		
IL-6		
TNF-alfa	AINEs	>severidad HTX por paracetamol
CAR-beta	Diclofenaco	Modula toxicidad por paracetamol

Tabla I: Resumen de los factores de riesgo de hepatotoxicidad de origen genético.

- ***Edad*:**

La afirmación sobre el aumento de la incidencia de HTX con la edad, está siendo cuestionado en los últimos años. Esta predisposición parece más evidente para fármacos como la isoniazida, el halotano o la nitrofurantoína y parece ser debido a un conjunto de eventos como una capacidad metabólica reducida, cambios en el flujo sanguíneo hepático y en la respuesta inmune tisular, la disminución del aclaramiento renal y la

polimedicación a la que están expuestos. Sin embargo, la toxicidad hepática inducida por aspirina (síndrome de Reye) y el ácido valpróico son más frecuentes en la edad infantil.[67,68] Por otro lado, la edad no solo influye en la incidencia de reacciones adversas sino también en el pronóstico de las mismas, como ocurre en el caso de la intoxicación por paracetamol en la que la edad mayor de 40 años se ha identificado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de fallo hepático fulminante y mortalidad.[69]

- ***Sexo:***

Clásicamente se ha atribuido un mayor riesgo de hepatotoxicidad en el sexo femenino, fundamentalmente en algunas variedades como la hepatitis crónica o la toxicidad producida por determinados fármacos como el halotano, la alfa-metildopa, la tetraciclina, la nitrofurantoína y el diclofenaco. En cambio, la hepatotoxicidad por azatioprina parece ser más frecuente en el sexo masculino.[34] Sin embargo, una publicación reciente no demuestra diferencias significativas en la incidencia de hepatotoxicidad entre ambos sexos, exceptuando un predominio del sexo masculino en edades avanzadas y una mayor frecuencia del sexo femenino en pacientes con fallo hepático fulminante.[27,70,71]

- ***Factores metabólicos y hormonales:***

Algunos factores metabólicos y hormonales como la obesidad, la desnutrición, la gestación y el hipertiroidismo incrementan el riesgo de toxicidad hepática por algunos fármacos.[14] Ejemplo de lo expuesto es el aumento del riesgo de HTX secundaria a

halotano y metotrexate en pacientes obesos y/o con otros factores relacionados con la patogenia de la esteatohepatitis no alcohólica. En cambio, la malnutrición aumenta el riesgo de intoxicación por paracetamol en probable relación con la depleción de glutation.

- ***Alcohol:***

El consumo de alcohol incrementa el potencial hepatotóxico de medicamentos como el metrotexate, la isoniazida, el halotano, la cocaína y el paracetamol, El mecanismo es complejo y podría combinar la inducción de la isoforma CYP 2E1 involucrada en el metabolismo de estas sustancias, el agotamiento intracelular de glutation (resultado de la inhibición directa de su síntesis) y la malnutrición que suele acompañar al alcoholismo crónico.

- ***Fármacos:***

Las interacciones entre fármacos pueden predisponer a la hepatotoxicidad tanto por inducción de determinados isoenzimas del CYP aumentando así la tasa de producción de metabolitos reactivos como por inhibición del mismo. Este hecho está bien ilustrado por el mayor potencial hepatotóxico de la asociación de isoniazida con rifampicina que el de isoniazida sola. A la inversa, la inhibición microsomal del metabolismo estrogénico puede precipitar la aparición de colestasis. Es más, un estudio poblacional de casos-control demostró que la combinación de dos o más fármacos con potencial hepatotóxico aumentaba el riesgo de hepatotoxicidad por un factor de 6.[28]

❖ ***Enfermedades asociadas:***

La presencia de determinadas enfermedades asociadas puede aumentar el riesgo de HTX por algunos medicamentos. Por ejemplo, los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son más susceptibles al efecto tóxico del timetroprim-sulfametoxazol y las sulfonamidas. De igual modo, los pacientes con artritis reumatoide presentan un riesgo mayor de toxicidad hepática por ácido acetilsalicílico y están más predispuestos a la hepatotoxicidad con salazopirina que los aquejados de enfermedad inflamatoria intestinal.[72]

En general, la presencia de enfermedad hepática subyacente no parece ser es un factor de riesgo de HTX excepto para determinadas situaciones específicas como el metrotexate en la hepatopatía alcohólica, el tratamiento con antirretrovirales y antituberculosos en pacientes VIH coinfectados con los virus de hepatitis B y/o C, la administración de rifampicina como tratamiento del prurito en la cirrosis biliar primaria (resultados contradictorios en los últimos estudios realizados), el ibuprofeno en los pacientes con hepatitis crónica C o el mayor riesgo de desarrollar una enfermedad veno-oclusiva hepática secundaria al tratamiento mieloablativo en estos mismos pacientes.[73-79]

FACTOR DE RIESGO	FARMACOS	RELEVANCIA CLÍNICA
Edad	Paracetamol, Isoniacida, Halotano AAS, Ac. Valpróico	Adultos más susceptibles. Niños más susceptibles
Sexo	Metildopa, Nitrofurantoina Diclofenac	Mujeres más susceptibles FHF y hepatitis crónica
Dosis	Paracetamol, AAS	Riesgo proporcional a niveles plasmáticos
	Tetraciclina, Tacrina, Isoniazida	Idiosincrasia-metabólica con cierta dosis-dependencia
Duración / dosis total Intervalo	Metotrexate, Vitamina A	Dosis total, frecuencia y duración: Dosis diaria > toxicidad que semanal Mayor riesgo en embarazo
Vía administración	Tetraciclina iv	Vía oral es raramente tóxica
Hª previa reacciones a fármacos	Eritromicina-Amoxi/Clavulánico Halotano-Enflurano Diclofenac-Ibuprofeno-acecoflenaco Amoxicilina-Amoxi/Clavulámico	Casos aislados de reacción cruzada
Interacción farmacológica	Ac Valproico y otros antiepilépticos	>riesgo hepatotoxicidad
	ACO y Troleandromicina	>riesgo de colestasis
	Paradetamol,Isoniacida, fenitoina	>riesgo hepatotoxicidad
	Isoniacida y Rifampicina	Más hepatotóxico que solos
Consumo alcohol		
	Paracetamol	No superar dosis 2 g/d
	Metotrexate, Isoniacida	>riesgo hepatotoxicidad
Factores genéticos		
	Perhexilina	Déficit actividad CYP-2D6
	Tetrabamato	Déficit actividad CYP-2C19
	Sulfonamidas, Hidralazina, INH	Déf act N-Acetiltransferasa-2
	D-Penicilamina, Clorpromazina	Déficit sulfoxidación
	Paracetamol	Déficit de glutation sintetasa
	Difenilhidantoina, Carbamacepina	Déf act epóxido-hidrolasa
	Modulación Inmunológica:	
	Halotano, Antidepresivos tricíclicos,	HLA A11
	Diclofenac	HLA DR6
	Clorpromazina	HLA DR6 y DR2
	Nitrofurantoina	HLA DR1* 1501, DRB5* 0101 y
	Amoxicilina/Clavulánico	DQB1* 0602
Enfermedad subyacente:		
SIDA	Trimetropin-Sulfametoxazol	> riesgo daño hepático
	Dapsona	> riesgo daño hepático
SIDA y hepatitis C	Antirretrovirales Antituberculosos	> riesgo daño hepático
Hepatitis C	Ibuprofeno	> riesgo daño hepático
Diabetes y obesidad	Metotrexate	> riesgo fibrosis hepática
Deterioro función renal	Tetraciclinas, Alopurinol	> riesgo daño hepático
Ayuno prolongado	Paracetamol	> riesgo daño hepático
Transplante de órganos	Azatioprina, Busulfan	> riesgo toxicidad vascular
Enfermedad de Still	Acido Acetilsalicílico	> riesgo daño hepático

Tabla II: Factores de riesgo de hepatotoxicidad.

Independientemente de las situaciones concretas descritas, el uso de fármacos con potencial hepatotóxico y la posibilidad de un mayor riesgo de HTX en pacientes con enfermedad hepática subyacente sigue siendo un tema controvertido.[80] En cualquier caso, un episodio hepatotoxicidad será de mayor gravedad en un paciente con enfermedad hepática de base, fundamentalmente cuando existe una disminución de la reserva funcional hepática.[81]

Los factores de riesgo de hepatotoxicidad expuestos se resumen en la tabla II.

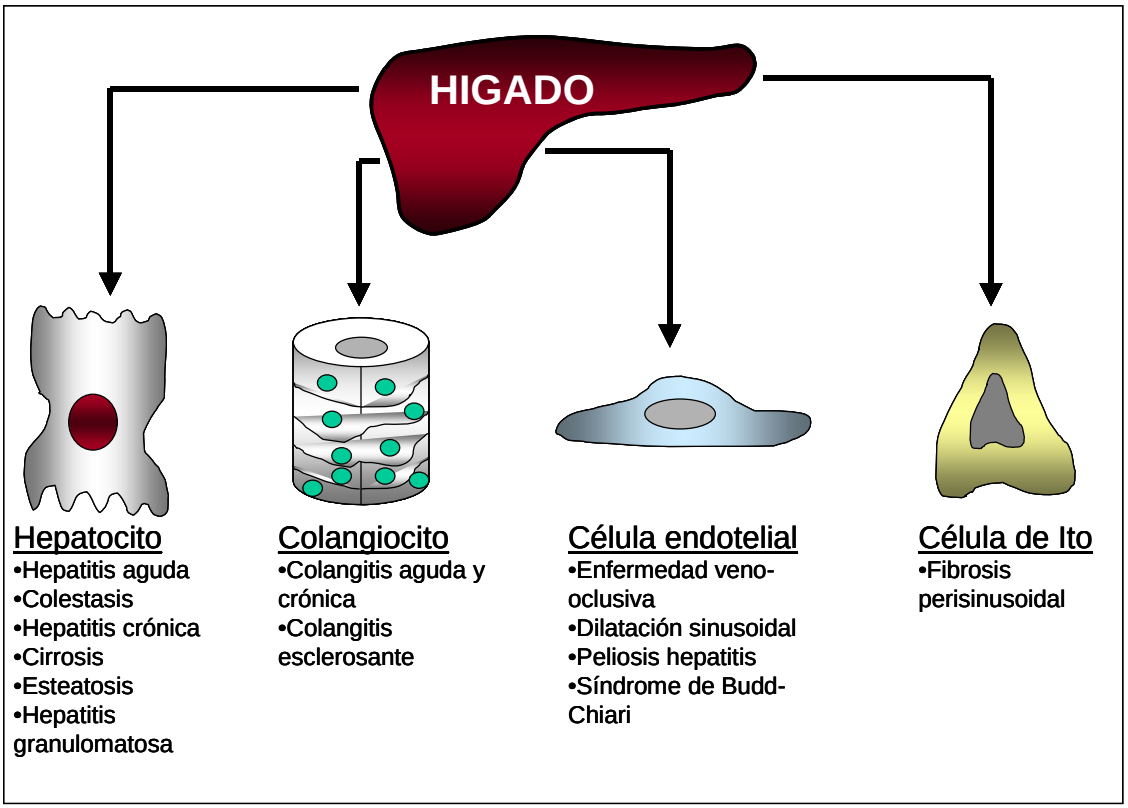
IV. TIPOS DE LESIÓN HEPATOTÓXICA

Aunque el hepatocito es la célula diana habitual del efecto tóxico de los medicamentos sobre el hígado y la hepatitis aguda ictérica o anictérica la forma de presentación más frecuente de la hepatotoxicidad (90% de los casos), cualquier célula parenquimatosa o no parenquimatosa del hígado puede resultar dañada de forma aislada o combinada, pudiendo simular cualquier tipo de enfermedad hepática conocida. Por lo tanto, el tipo de lesión va a depender fundamentalmente de la célula hepática predominantemente afectada (Figura 3). [24]

- La lesión de los hepatocitos puede producir hepatitis aguda o crónica, esteatosis, hepatitis colestásica, cirrosis, hepatitis granulomatosa o tumores.

- El daño de los colangiocitos desembocaría en la aparición de colangitis aguda o crónica o más raramente colangitis esclerosante.
- La toxicidad sobre las células endoteliales podría ser causa de enfermedad veno-oclusiva hepática, peliosis hepática, síndrome de Budd-Chiari o incluso del desarrollo de un angiosarcoma.
- El ataque de las células estrelladas (células de Ito) puede causar fibrosis hepática.

Figura 3.- Células involucradas en la lesión celular inducida por fármacos. (Larrey, 2000)[24].



A. LESIÓN HEPÁTICA AGUDA:

Las lesiones hepáticas agudas se definen como las alteraciones con evolución menor de 3 meses. A pesar de que la histología hepática es la herramienta más apropiada para la definición del patrón de lesión hepática, desde un punto de vista práctico y debido a que en muchas ocasiones no se dispone de esta información, el panel de expertos del Grupo Internacional de Consenso propuso no sólo una serie de definiciones con el fin de unificar el lenguaje de las reacciones adversas hepáticas sino también la clasificación del tipo de daño hepático sobre la base de criterios de laboratorio en ausencia de biopsia hepática como se describe a continuación.[14]

1. La lesión hepatocelular (citolítica, citotóxica) se caracteriza por un incremento aislado de ALT mayor del doble del límite superior de la normalidad o una relación entre ALT/FA expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad mayor de 5. Los síntomas suelen ser inespecíficos simulando generalmente una hepatitis viral aguda. Es la forma de HTX más frecuente y puede ser debida tanto a un mecanismo intrínseco (paracetamol) como idiosincrásico. La biopsia hepática suele mostrar grados variables de inflamación y necrosis de predominio centrolobulillar. En ocasiones puede derivar en una hepatitis aguda fulminante con una mortalidad sin transplante hepático cercana al 90%. El factor pronóstico más importante para dicha evolución es la continuación del tratamiento tras el desarrollo de ictericia. La recuperación suele darse de 1-3 meses tras la suspensión del tratamiento.

2. La lesión colestásica se manifiesta por un incremento aislado de FA mayor mayor del doble del límite superior de la normalidad o una relación entre ALT/FA menor de 2. Dicho tipo de lesión puede ser de dos tipos:

   - Colestasis blanda, pura o canalicular ("bland cholestasis"): Este tipo de lesión es poco frecuente y se caracteriza por la aparición de ictericia y prurito con transaminasas normales o mínimamente alteradas en ausencia de signos de hipersensibilidad. La biopsia hepática muestra colestasis hepatocitaria y canalículos biliares dilatados con trombos de bilis pero sin evidencia de necrosis o inflamación. El pronóstico de este tipo de lesión es bueno siguiéndose de una recuperación completa y sin secuelas. Los medicamentos asociados a esta clase de alteraciones son los esteroides sexuales, la citarabina y la azatioprina.

   - Hepatitis Aguda Colestásica o variedad hepatocanalicular: Se manifiesta clínicamente por un cuadro de dolor a nivel del hipocondrio derecho que puede simular una patología de la vía biliar extrahepática acompañándose frecuentemente de manifestaciones de hipersensibilidad. Los hallazgos histológicos incluyen inflamación portal y ductal y necrosis hepatocitaria junto a colestasis prominente de predominio centrolobulillar. La evolución natural de este cuadro es la resolución espontánea a los 3 meses de la suspensión del fármaco aunque ocasionalmente puede cronificarse debido a la destrucción de los conductillos biliares conocido como Ductupenia o

síndrome de la desaparición de de consuctos biliares ("vanishing bile duct síndrome"). Entre los fármacos que han sido involucrados con este tipo de lesión los más destacados son la amoxicilina-clavulánico, los antibióticos macrólidos y las fenotiazinas.

3. La lesión hepatocelular/colestásica mixta se asocia al aumento de ALT y FA mayor del doble del límite superior de la normalidad y una relación entre ALT/FA entre 2 y 5. Las manifestaciones clínico-patológicas incluyen datos tanto de lesión hepatocelular como colestásica e incluye también en este grupo las lesiones granulomatosas. Se asocia frecuentemente a síntomas de hipersensibilidad y el pronóstico es generalmente bueno.

Dicha clasificación es aplicable únicamente a síndromes de toxicidad hepática aguda (menos de tres meses de evolución) y tiene una correspondencia aproximada con la lesión hepatocelular, colestasis canalicular y hepatocanalicular respectivamente.

B. LESIÓN HEPÁTICA CRÓNICA:

Las RAH se definen como crónicas cuando las anormalidades bioquímicas persisten más allá de tres meses. La persistencia del daño hepático puede ser debida a una exposición prolongada al producto responsable o bien a la secuela de un daño agudo. A pesar de que clásicamente los fármacos se han considerado responsables de menos de un 1% de los casos de afectación hepática crónica y cirrosis, estudios recientes demuestran que esta cifra es mayor.[82-84] Las lesiones crónicas pueden ser

necroinflamatorias (hepatitis crónica activa similar a la autoinmune), colestásicas, esteatósicas, por fosfolipidosis, fibrosis hepática y cirrosis, lesiones vasculares, granulomatosas o neoplásicas.

En la tabla III se exponen los distintos tipos de daño hepático según el tipo de célula afectada y la evolución y los fármacos que con mayor frecuencia lo producen.

Tipo de célula afectada	Cuadro clínico-patológico	Ejemplos
Lesión hepatocitos	Hepatitis Aguda Hepatocelular	Paracetamol Halotano Isoniacida Diclofenac Sulfamidas Trazodona Nefazodona Troglitazona
	Hepatitis colestásica/mixta aguda	Amoxicilina/Ac.clavulánico Macrólidos (Eritromicina) Clorpromacina
	Hepatitis Granulomatosa	Difenilhidantoína Alopurinol Sulfamidas Diltiazem
	Hepatitis Crónica	Nitrofurantoina Diclofenac Metildopa Bentazepan
	Esteatosis-Esteatohepatitis	Amiodarona Tetraciclinas Metotrexate Acido Valproico Inhibidores Transcriptasa inversa Corticoides / Estrógenos Tamoxifeno Antagonistas del calcio
	Adenoma/adenocarcinoma hepático	Anticonceptivos orales Andrógenos
Colangiocito	Colestasis aguda	Anabolizantes Estrógenos
	Colestasis crónica Colangitis esclerosante	Clorpromacina
Célula Endotelial	Enfermedad venooclusiva Dilatación sinusoidal Peliosis hepática Síndrome Budd-Chiari	Azatioprina Acido nicotínico Agentes quimioterápicos (ciclofosfamida) Anticonceptivos orales/anabólicos
Células estrelladas (Ito)	Fibrosis perisinusoidal	Metotrexate Vitamina A

Tabla III: Tipos de lesión hepática dependiendo del tipo de célula afectada y ejemplos de fármacos que la producen.

V. MANIFESTACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS

Debido a la enorme variedad de síndromes producidos por las RAH, la expresión clínico-patológica de las lesiones es extraordinariamente variada pudiendo causar desde alteraciones asintomáticas y reversibles de las enzimas hepáticas hasta necrosis hepática masiva e insuficiencia hepática fulminante.[20,43,85]

La mayoría de las reacciones hepatotóxicas cursan de forma asintomática o con síntomas inespecíficos, por lo que se descubren habitualemte mediante la aparición en de una elevación de los niveles de transaminasas (alanino aminotranferasa-ALT y aspartato aminotransferasa-AST) o de las enzimas de colestasis (Gamma glutamil-transpeptidasa-GGT y fosfatasa alcalina-FA) en la analítica sanguínea. Los síntomas más frecuentes cuando aparecen son la astenia, la hiporexia, el malestar general, molestias a nivel del hipocondrio derecho y la ictericia. Otros síntomas y signos como la fiebre, el exantema cutáneo y la eosinofilia en sangre periférica son datos sugestivos de inmunoalergia que aparecen en un 20-25% e los casos de HTX.[26,27]

El incremento bioquímico aislado de la enzima hepática gamma-glutamil transpeptidasa es la reacción hepática a fármacos más frecuente y traduce un fenómeno de "inducción enzimática microsomal" sin repercusión patológica. Este hallazgo es especialmente común con la medicación antiepiléptica (difenilhidantoína y fenobarbital), pero muchos otros fármacos como la rifampicina y las benzodiazepinas

pueden también causarla. En cambio, el aumento de transaminasas (alanito aminotransferasa-ALT y aspartato aminotransferasa-AST), se produce por muerte de los hepatocitos y es una medida semicuantitativa sensible de lesión hepática. Como se ha descrito previamente, el panel de expertos del Grupo Internacional de Consenso definió el daño hepático como la elevación de la ALT o bilirrubina total el doble del límite superior a la normalidad, o la elevación combinada de AST, FA o bilirrubina total, siempre que una de ellas supere el doble del límite superior a la normalidad.[14] Como regla general niveles 3 veces mayores al límite superior de la normalidad son considerados como una señal sensible aunque poco específica de daño hepático significativo dado que dicho grado de elevación sólo se da en un 0.2-1% de los controles sanos. En cambio, un aumento bioquímico menor de dichas enzimas acompañado de niveles normales de bilirrubina indica la presencia de una alteración de carácter leve.[86] Es más, hay ocasiones en las que la elevación de enzimas hepáticas no sólo no se acompaña de patología hepática significativa sino que puede disminuir o incluso normalizarse a pesar de la continuación del tratamiento responsable del mismo debido a la adaptación y tolerancia que desarrolla el tejido hepático.[87] Ejemplos característicos de lo previamente expuesto son la isoniazida y la tacrina.[88,89]

Tal y como indicó en 1978 Hy Zimmerman y se ha confirmado en estudios posteriores, la lesión hepatocelular asociada a ictericia presenta una mayor mortalidad, del 10 al 50% dependiendo del fármaco culpable de la lesión, por lo que la combinación de un aumento significativo del nivel de transaminasas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad acompañado de ictericia con una bilirrubina mayor de 2-3

mg/dl o mayor de dos veces el límite superior de la normalidad es indicativo de una mayor riesgo de desarrollar una lesión hepática severa.[27,90,91] Dicha regla es referida como la "Ley de Hy" ("Hy´s rule").[92] Esta regla ha sido incorporada por la FDA para la valoración del riesgo de hepatotoxicidad en los fármacos de nuevo desarrollo.[93,94]

En cuanto a la histología, aunque no existen patrones patonogmónicos de HTX, ciertos patrones patológicos sugieren la etiología medicamentosa como son la necrosis centrolobulillar, la esteatosis microvesicular y las lesiones mixtas. Otros hallazgos que orientan hacia este diagnóstico son la presencia de lesiones necróticas desproporcionadamente severas en relación con el cuadro clínico del paciente, lesiones destructivas de los conductos biliares, la presencia de neutrófilos y eosinófilos y los granulomas.

VI. DIAGNÓSTICO

VI. 1. DIAGNÓSTICO DE HEPATOTOXICIDAD

Es de vital importancia el diagnóstico correcto y temprano de las reacciones adversas hepáticas tanto para prevenir la evolución a formas más graves o su cronificación como para evitar la recurrencia del evento.[83] Es más, un diagnóstico erróneo de HTX puede impedir o retrasar el diagnóstico etiológico correcto y por consiguiente también su tratamiento. Las principales razones que explican la dificultad diagnóstica en este tipo de patología se enumeran en la tabla IV.[31] La hepatotoxicidad

no solo es una enfermedad infradiagnosticada debido en gran parte al bajo nivel de sospecha existente, sino también mal diagnosticada ya que un estudio reciente demostró que casi un 50% de los casos de reacciones adversas hepáticas remitidas a un comité de fármacovigilancia no estaban realmente relacionados con el fármaco incriminado, lo cual demuestra la subjetividad de dicha valoración.[95-98] Además, dado que los ensayos clínicos precomercialización no incluyen suficiente número de pacientes para la detección de fármacos con potencial hepatotóxico, el diagnóstico precoz y correcto de HTX puede hacer que el tiempo entre la introducción de un medicamento en el mercado y su retirada se acorte, con la evidente reducción del riesgo de exposición para el resto de la población. Por lo tanto, es fundamental la sospecha clínica inicial de HTX ante cualquier cuadro de disfunción hepática así como su posterior estudio y confirmación diagnóstica.[99]

Principales dificultades en el diagnóstico de hepatotoxicidad
• Características clínicas inespecíficas. • Ausencia de parámetros específicos. • Enfermedad hepática crónica previa. • La enfermedad para la que se prescribe el fármaco sospechoso también puede producir alteraciones hepáticas. • Toma de varios fármacos hepatotóxicos (ejemplo: combinación de fármacos antituberculosos y antirretrovirales). • Compuestos que se consideran seguros como los productos de herboristería. • Dificultad en el análisis de los medicamentos ingeridos por automedicación, compuestos ilegales, olvido o medicamentos comprados por la red. • Hepatitis fulminante o subfulminante que no deja tiempo de evolución cronológica y no permite una valoración de los fármacos ingeridos.

Tabla IV: Principales dificultades en el diagnóstico de hepatotoxicidad. (Farrel) [31]

La disponibilidad de marcadores moleculares de toxicidad hepática aplicables en la práctica clínica parece aún lejana. Es más, las técnicas de laboratorio disponibles hoy día para el diagnóstico de HTX son escasas y sólo son útiles en casos específicos y en su mayoría en el ámbito de la investigación como se describe a continuación:

- Demostración de niveles tóxicos del fármaco en sangre periférica. De utilidad en los casos de toxicidad intrínseca por sobredosificación como ocurre en los casos de intoxicación por paracetamol, ácido acetil-salicílico o vitamina A.
- Determinación de metabolitos del fármaco en hígado.
- Niveles periféricos de IgE total.
- La demostración de aductos de paracetamol-proteína en suero, presenta alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la hepatotoxicidad por paracetamol y podría en el futuro una técnica a aplicar no sólo en las intoxicaciones por sobredosis por dicho fármaco sino también en los casos de enfermedad hepática de causa desconocida.[42]
- Demostración de la presencia de anticuerpos circulantes contra el fármaco como los anticuerpos contra fracciones del citocromo-P450, sólo aplicable a un número limitado de compuestos, en su mayoría retirados del mercado y que se realiza únicamente en el ámbito de la investigación con escasa utilidad en la práctica clínica habitual. (AMA (M6)-Iproniacida, AntiLKM2-Acido tienílico, Anti-CYP1A2-Dihidralacina, Anti CYP 2E1-Halotano, Antimicrosomas hepáticos-carbamacepina y anti epóxido hidrolasa antimicrosomal-germander).

El test de transformación linfocitaria in Vitro se ha testado y usado en un intento de evidenciar casos de alergia farmacológica. Dicho método consiste en exponer las células mononucleares o linfocitos de sangre periférica del paciente al fármaco o sustancia sospechosa y la posterior determinación de la proliferación linfocitaria mediante timidina radio. Aunque una respuesta positiva ha sido considerada como una evidencia específica de que el fármaco es el responsable del daño hepático, tal respuesta puede reflejar únicamente una exposición previa al mismo, es decir una sensibilización previa.[100] Y al contrario, un resultado negativo no excluye la presencia de alergia al compuesto. Además, dichas pruebas son difíciles de estandarizar, son poco reproducibles entre distintos laboratorios y no han alcanzado aceptación clínica por lo que es usado en pocos países.[101,102] A pesar de las limitaciones expuestas, Kaplowitz anima a la investigación en este campo para conseguir una mayor estandarización de este test, ya que podría ser de utilidad en los casos en los que hay más de un fármaco sospechoso y en los que el medicamento es de reciente comercialización.[86,100]

Debido a la ausencia de criterios clínicos o marcadores específicos en la mayoría de los casos, el diagnóstico constituye un verdadero desafío para los profesionales basado en el juicio clínico.[103,104] Esto implica que el establecimiento de causalidad se realice mediante un proceso secuencial “paso a paso” que requiere un alto índice de sospecha clínica y que está basado en la evidencia circunstancial de la exposición a un agente con potencial hepatotóxico, la exclusión de otras causas alternativas de daño hepático y la presencia de criterios “positivos” que apoyan el diagnóstico de HTX (figura 4).[44]

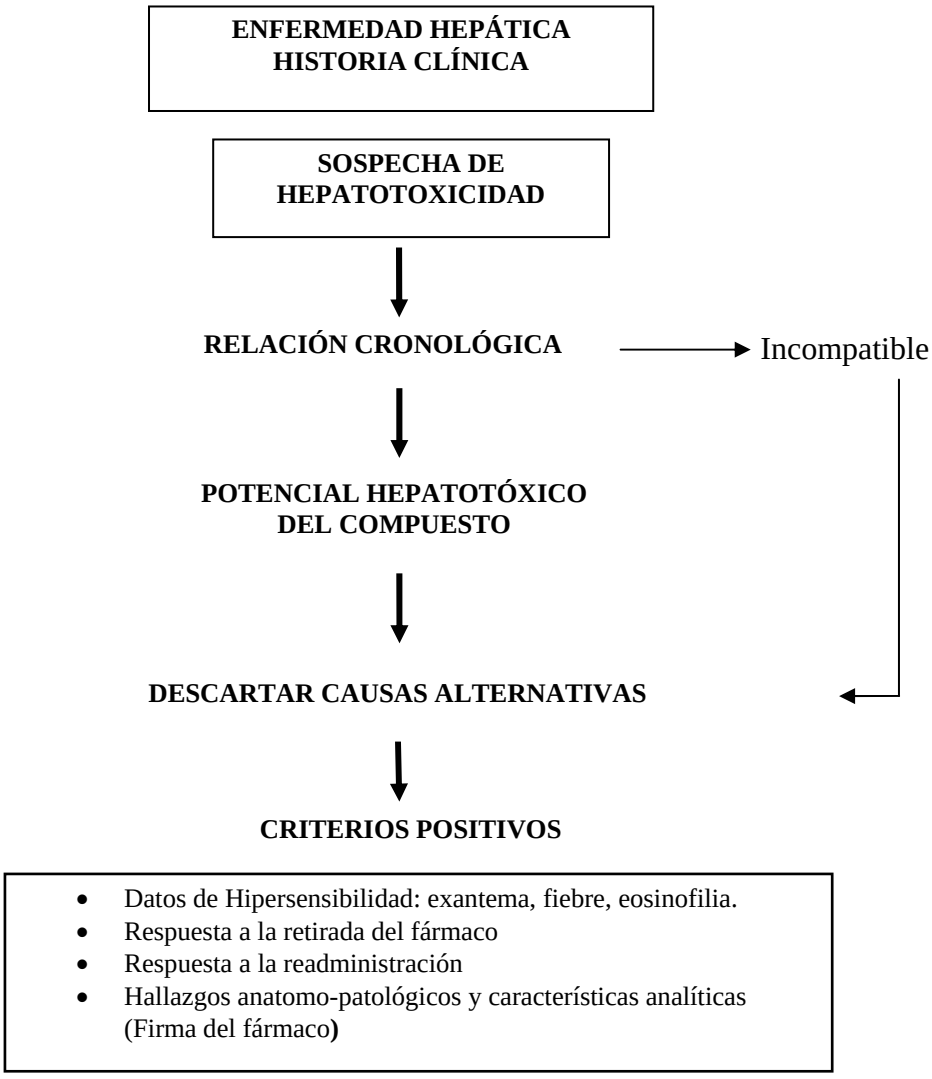


Figura 4: Algoritmo diagnóstico en la valoración "paso a paso" de los casos de enfermedad hepática con sospecha de hepatotoxicidad. (Andrade et al[44])

A. Evidencia de exposición a fármacos y evaluación del potencial hepatotóxico:

El primer paso para el diagnóstico de HTX tras la sospecha clínica, es la realización de una anamnesis general y farmacológica minuciosa que tenga en cuenta todos los productos de prescripción o de libre dispensación consumidos en los meses previos, no olvidando los analgésicos como el paracetamol, los productos de herboristería así como las drogas de abuso. No hay reglas claras para la imputación de un determinado fármaco en la aparición de un episodio de hepatotoxicidad cuando existen varios medicamentos sospechosos tomados de forma simultánea. En estos casos se debe prestar especial atención a los introducidos en los últimos 3 meses, fundamentalmente en el último prescrito o en el de mayor potencial hepatotóxico. También es importante apuntar la presencia de factores de riesgo y si han existido reacciones tóxicas a medicamentos en el pasado.

Aunque prácticamente cualquier fármaco comercializado ha sido involucrado en algún caso de hepatotoxicidad, la capacidad de producir lesión hepática no es la misma para todos.[15] Por ejemplo, medicamentos como la digoxina, la teofilina y la estreptomicina se han venido utilizando durante décadas sin aparecer datos de HTX. Por el contrario, sustancias como la isoniacida, el diclofenac o la amoxicilina-ácido clavulánico han sido los compuestos más frecuentemente implicados en enfermedad hepática secundaria a medicamentos en las últimas décadas.[27]

La información acerca de la probabilidad de causar lesión hepática es escasa o ambigua para la mayoría de los compuestos, así en la ficha técnica del producto son corrientes frases poco útiles como “pueden producir un incremento transitorio de las transaminasas” o “puede causar hepatitis en raras ocasiones”. Con el fin de conocer y recabar información sobre el potencial hepatotóxico de un medicamento en concreto, se puede recurrir a las bases de datos de fármacos hepatotóxicos como “HEPATOX”, las listas de los textos de referencia o la utilización de una base de datos actualizada como Medline-PubMed de la Nacional Library of Medicine, donde se puede obtener información al introducir las palabras “hepatotoxicity”, “hepatitis”, “Drug induced hepatotoxicity”, “Drug induced liver disease” o simplemente “liver” si los previos no han sido productivos.[5,15,20,31,105]

Los medicamentos con potencial hepatotóxico pueden tener características específicas propias o “Firma” en cuanto a la temporalidad, tipo de lesión y las manifestaciones clínicas que producen, por lo tanto, aunque existe gran variabilidad interindividual, el conocimiento de estos datos es importante a la hora de la evaluación de casos de lesión hepática inducida por medicamentos.[98,106] Por otro lado, también debe tenerse en cuenta que existen excepciones a dicha regla como ocurre por ejemplo con la Troglitazona cuya lesión más frecuente es de tipo hepatocelulcar y sin embargo se han descrito casos de alteración colestásica.[107] Otro ejemplo de este fenómeno es lo que ocurre con el antibiótico amoxicilina-ácido clavulánico cuyo patrón más característico es el colestásico aunque también se han descrito casos de lesión hepatocelular e insuficiencia hepática aguda.[46] Esto demuestra lo abierta y alerta que

debe estar la mente del profesional clínico a la hora de evaluar pacientes con sospecha de hepatotoxicidad.

B. Secuencia temporal compatible:

Dentro de la historia farmacológica es importante hacer hincapié en la relación temporal entre la exposición al agente sospechoso y la aparición de la lesión hepática y la mejoría o desaparición de la misma tras su suspensión. En primer lugar y de forma obvia se debe determinar si el tratamiento se instauró antes de la aparición del síndrome clínico. Este punto es en ocasiones difícil dado que con frecuencia el cuadro comienza con síntomas generales inespecíficos no identificados, de hecho el agente sospechoso puede haber sido prescrito para el tratamiento de dichos síntomas iniciales.[44]

El período de latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición del síndrome hepático es variable, siendo más frecuente que ocurra entre una semana y tres meses tras la introducción del fármaco (5-90 días) en los casos de hepatotoxicidad idiosincrática y de horas tras la sobredosis de hepatotoxinas intrínsecas.[14,16] Un periodo mayor de 3 meses es menos habitual pudiendo darse en el caso de fármacos que producen una hepatotoxicidad por acumulación gradual de metabolitos tóxicos. Si bien la hepatitis aguda tóxica rara vez ocurre tras más de 12 meses de exposición, sí puede darse en otras variedades de alteración hepática crónica como la esteatohepatitis, la hepatitis crónica y la fibrosis o en el caso de lesiones vasculares y tumorales.[108-111] A la inversa, un período de latencia muy corto (1 o 2 días) es compatible siempre que el paciente se

haya "sensibilizado" por una exposición previa al compuesto en los casos de hepatotoxicidad inmunoalérgica. Por último, un hecho inusual pero que desafía el proceso de imputación de un fármaco, es la aparición del síndrome hepático varias semanas tras la interrupción de un curso terapéutico como puede ocurrir con el antibiótico amoxicilina/ácido clavulánico, el trovafloxacino o la midecamicina.[46,112-114]

C. Exclusión de causas alternativas de lesión hepática:

La carencia de especificidad clínica y de laboratorio de las reacciones hepatotóxicas obliga a excluir otras causas de daño hepático. Dicha evaluación debe incluir la exclusión de ingesta alcohólica, la realización de pruebas serológicas de los virus hepatotropos A, B y C, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr (IgM anti-VHA, IgM anti-HBc, Anti-VHC, PCR VHC, IgM CMV y EBV), serología bacteriana (*Salmonella, Campylobacter, Listeria, Coxiella*) en los casos en los que haya síntomas de infección bacteriana, la determinación de marcadores de autoinmunidad (Anticuerpos antinucleares-ANA, anticuerpos anti mitocondriales-AMA, Anticuerpos anti-músculo liso AML y anticuerpos antimicrosomas del hígado y riñón de tipo I o Anti-LKM1) y marcadores metabólicos (Ceruloplasmina, índice de saturación de transferrina, alfa-1-antitripsina).[14,24,44] Conviene señalar que la presencia de autoanticuerpos y especialmente ante títulos altos de anti-músculo liso, no descarta el diagnóstico de hepatotoxicidad dado que existen reacciones que se acompañan de alteraciones serológicas de autoinmunidad. En estos casos estaría indicada la realización de una biopsia hepática para realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. También

conviene señalar si han existido episodios de hipotensión o sepsis previo al comienzo del evento lo que podría indicar el desarrollo de hepatitis isquémica o un fallo multiorgánico respectivamente.

Por último, las pruebas de imagen como la ultrasonografía, la colangio-resonancia magnética, el TAC de abdomen y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica ayudan a descartar lesiones neoplásicas, vasculares y patología de la vía biliar, de las cuales la más utilizada es la ecografía abdominal por su menor coste y riesgo.

La realización de exploraciones o estudios adicionales dependerá del ámbito clínico y de la presencia de síntomas particulares. Por ejemplo, la realización de serología de sífilis cuando existe un aumento desproporcionado de fosfatasa alcalina o en pacientes con antecedentes de prácticas de riesgo.

D. Criterios positivos:

Una vez excluidas las causas alternativas de enfermedad hepática, la probabilidad diagnóstica de HTX puede reforzarse analizando la presencia de manifestaciones de hipersensibilidad y otros criterios clínicos positivos, evaluando la evolución del cuadro tras la suspensión del agente causal, la presencia de reexposición positiva, el hallazgo de lesiones anatomopatológicos compatibles y la identificación de la firma farmacológica particular en el patrón biológico de lesión.

La presencia de manifestaciones extrahepáticas como lesiones cutáneas (exantema, síndrome de Lyell o Síndrome de Stevens-Johnson), fiebre, manifestaciones hematológicas (eosinofilia, granulocitopenia, trombopenia o anemia hemolítica) y afectación de otros órganos (riñón y páncreas) son fuertemente sugestivas de hipersensibildiad a fármacos.[20,115,116] Sin embargo, dado que estos signos ocurren en una minoría de casos (23 % de los casos del Registro Español de hepatotoxicidad), su sensibilidad es muy baja.[27]

La evolución del cuadro tras la supresión del agente sospechoso ("dechallenge") puede contribuir, de igual modo, al establecimiento de la causalidad. La rápida mejoría clínica y del perfil hepático es la regla al interrumpir el fármaco responsable. Si el patrón de lesión es hepatocelular, un descenso de al menos un 50% en los niveles séricos de ALT o AST durante los primeros 30 días (particularmente si ocurre durante la primera semana) tras la suspensión constituye una evidencia de peso a favor del fármaco.[14] La colestasis tóxica, por su parte, tiene una resolución habitualmente más lenta que la hepatocelular, pudiendo persistir alteraciones analíticas hasta un año tras la retirada del medicamento.[9,117] Notables excepciones que impiden evaluar el efecto de la retirada son la progresión del episodio de hepatitis aguda a una insuficiencia hepática fulminante, el transplante hepático, el exitus o los casos que evolucionan a la cronicidad.[118] A la inversa, un fenómeno de "adaptación" cuya consecuencia es la mejoría a pesar de la continuación del tratamiento es frecuente con algunos agentes como las estatinas.[119]

La reexposición positiva ("rechallenge") al agente sospechoso con la consiguiente recidiva del daño hepático es considerado como el "gold Standard" en la evaluación de HTX. Se considera diagnóstico un incremento del doble de los valores de ALT y FA tras la reexposición para la lesión hepatocelular o colestásica respectivamente. La recidiva clínica del cuadro es especialmente probable cuando el episodio índice se asoció con manifestaciones de hipersensibilidad. A la inversa, para casos de RAH por mecanismo metabólico un corto período de exposición (unas pocas dosis) puede ser insuficiente para generar una concentración crítica de metabolitos tóxicos, dando lugar a "falsos negativos". Es más, la dosis y duración necesarias para provocar la recidiva del cuadro son desconocidas. Por esto y por razones éticas obvias, resulta inaceptable realizar la readministración de un fármaco sospechoso de producir HTX de forma no accidental debido al riesgo de precipitar un cuadro hepático grave. La única indicación de su realización sería en los casos de imputación poco probable en los que no haya medicamentos alternativos para el tratamiento de enfermedades graves.

No obstante, frecuentemente puede haber una historia de exposición previa que requiere cierta pericia para reconocerla. En tales casos el primer episodio tras la administración del fármaco pudo manifestarse de forma inespecífica sin acompañarse de ictericia pasando de forma inadvertida.

Las lesiones debidas a fármacos pueden simular cualquier enfermedad hepática conocida.[120] Este hecho hace que la biopsia hepática rara vez proporcione el diagnóstico

definitivo y por lo tanto no es imprescindible para la evaluación de causalidad en HTX.[121] Las indicaciones para su realización están restringidas a los casos en los que la etiología tóxica es menos probable y deban excluirse otras causas alternativas, cuando el fármaco sospechoso no haya sido previamente imputado en reacciones hepatotóxicas con el fin de caracterizar el patrón de lesión que produce y con fines pronósticos (por ejemplo evaluar la fibrosis residual o la presencia de ductupenia).[24,83,122]

Aunque los resultados anatomopatológicos no son patonogmónicos, los hallazgos histológicos que sugieren hepatotoxicidad son los siguientes: necrosis de predominio centrolobulillar (área de mayor actividad del CYP), esteatosis microvesicular particularmente si es zonal y asociada a necrosis, lesiones mixtas (necrosis y colestasis), infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos, granulomas, lesiones destructivas de los ductos biliares y colestasis periportal y lesiones vasculares.[16,20] La presencia de lesiones necróticas desproporcionadamente severas en relación con el cuadro clínico asociado también orientan hacia la posibilidad de una causa medicamentosa.[13] En los casos de intoxicación por vitamina A se puede apreciar el depósito de una sustancia con autofluorescencia verdosa característica bajo la luz ultravioleta. Por último, la cianamida (Colme) se ha asociado con la aparición de cuerpos de inclusión similares a los hallados en el síndrome de LaFora en el tejido hepático.[123-125]

1. SOSPECHA CLÍNICA

2. HISTORIA CLÍNICA: RELACIÓN TEMPORAL

- Intervalo entre el comienzo del tratamiento y la aparición del daño hepático.
- Regresión de las lesiones hepáticas tras la suspensión del tratamiento.
- Reaparición de la alteración hepática tras la readministración del tratamiento.
- Manifestaciones de hipersensibilidad: Fiebre, exantema y eosinofilia.

3. EXCLUSIÓN DE CAUSAS ALTERNATIVAS

• Serología viral IgM anti-VHA, anti-VHE HBsAg, IgM anti-HBs Anti-VHC, ARN-VHC (PCR) VIH, IgM-CMV, IgM-VEB, IgM-VHS	Hepatitis virales
• Serología bacteriana: según contexto clínico (*Salmonella, Campylobacter, Listeria, Coxiella*)	Hepatitis bacterianas
• Autoanticuerpos (ANA, AMA, ASMA, anti-LKM-1)	Hepatitis autoinmune, CBP
• Ceruloplasmina (en pacientes< 40 años).	Enfermedad de Wilson
• Alfa-1 Antitripsina	Déficit de Alfa-1 AT
• IST (en hipertransaminasemia anictérica)	Hemocromatosis
• Datos clínicos de enfermedad isquémica	Hepatitis isquémica
• Etilismo (AST>ALT)	Hepatopatía alcohólica
• Técnicas de Imagen ECO, TAC, Colangioresonancia, ERCP	Enfermedad neoplásica Obstrucción biliar

4. BIOPSIA HEPÁTICA

- Indicaciones: Exclusión otras causas, Pronóstico, Caracterización tipo de lesión de fármacos nuevos
- Hallazgos histológicos:
  - Esteatosis microvesicular
  - Infiltración eosinófilos
  - Hepatitis granulomatosa
  - Necrosis centrolobulillar
  - Lesiones mixtas
  - Daño conductos biliares
  - Depósito del fármaco (vitamina A), cuerpos de inclusión (cianamida)

5. ESCALAS DIAGNÓSTICAS

Tabla V: Puntos clave en el diagnóstico de hepatotoxicidad. CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; VHS: Herpes virus simple; ANA: anticuerpos antinucleares; AMA: anticuerpos antimitocondriales; ASMA: anticuerpos antimusculatura lisa; anti-LKM-1: anticuerpos antimicrosomas de hígado y riñon tipo 1; CBP: Cirrosis biliar primaria; Alfa-1AT: Alfa-1 Antitripsina; ERCP: endoscopia retrógada colangiopancreática.

VI.2. METODOS DE EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD

El factor crítico en el diagnóstico de una reacción adversa es el establecimiento de una relación causal entre el fármaco sospechoso y el evento clínico analizado. La valoración de causalidad de los efectos adversos basada en la impresión diagnóstica del clínico presenta variaciones y diferencias de opinión considerables, lo cual deriva en una baja reproducibilidad y validez en los resultados.[126] Para obviar este problema y en un intento de asignar un valor cuantitativo uniforme a la imputabilidad de un agente en una reacción, en las últimas décadas se han desarrollado más de 20 métodos para la evaluación de causalidad de los efectos adversos secundarios a fármacos.[127] Estos métodos se pueden dividir en tres categorías: el juicio clínico de expertos en la materia, métodos diagnósticos y los sistemas de aproximación probabilística (basada en el teorema de Bayes).

La imputación de causalidad basada en el juicio clínico de expertos en la materia no es un método estandarizado y por lo tanto presenta problemas de subjetividad similares al diagnóstico clínico. Es más, en diferentes estudios el acuerdo alcanzado entre expertos en la valoración de casos de reacciones adversas no llegaba al 50%.[128-133] A pesar de sus limitaciones, hoy en día la mayor parte de las valoraciones de efectos adversos se realiza mediante la aplicación del juicio clínico individual. [134] Es más, parece que la valoración de expertos mediante el método de introspección global de la OMS está ganando adeptos en los últimos años.

En las últimas décadas se han desarrollado múltiples sistemas de imputación de causalidad compuestos por algoritmos, tablas de decisión y escalas diagnósticas, los cuales pretenden posibilitar resultados más válidos y reproducibles independientemente del entrenamiento y la calidad de conocimientos que posea la persona encargada de su interpretación.[135,136] Además, estos sistemas también ofrecen una guía para la valoración sistemática de los casos en los que se sospecha la aparición de una reacción adversa.[137] Los requisitos que deben tener los sistemas de imputación de causalidad son validez y reproducibilidad. Además de disminuir el desacuerdo entre distintos asesores o intra-observador, deben clasificar la relación de probabilidad en categorías semicuantitativas amplias y deben permitir la valoración de notificaciones individuales. Estos sistemas se pueden clasificar a su vez en generales o no órgano-específicos y órgano específicos (Tabla VI).

Métodos de imputación de causalidad de reacciones adversas a fármacos más representativos:	
Métodos inespecíficos:	• Karch y Lasagna (1977) • Kramer (1979) • Naranjo (1981) • Jones (1982): Método de FDA. • Begaud (1984): Método francés. • Arimone (2006)
Métodos específicos hepatotoxicidad:	• Striker (1992) • CIOMS/RUCAM (1993) • Maria y Victorino (1997)

Tabla VI: Clasificación de los principales sistemas de atribución de causalidad.[2-7,127,138,139]

Los criterios que atribuyen causalidad son comunes para la mayoría de estos métodos: la relación cronológica, la exclusión de causas alternativas, la confirmación de

la relación mediante la realización de un test in vitro o in vivo y la presencia de información previa sobre eventos similares atribuidos al medicamento o a otros fármacos del mismo grupo terapéutico. La mayoría de las escalas diagnósticas consisten en un sistema de puntuación en el que cada parámetro valorado recibe un valor cuantitativo de acuerdo a su presumible importancia para el diagnóstico de la reacción cuya suma corresponde a distintos niveles de certeza.

A. MÉTODOS GENERALES DE EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD:

En 1966 Seidl y sus colaboradores clasificaron la probabilidad de las reacciones adversas a fármacos como asociación entre droga-efecto definitiva, probable, posible o dudosa.[140,141] Desde entonces se han publicado más de 20 métodos para la valoración de efectos adversos.[142] El primer método fue creado en 1972 atribuido a Irey y colaboradores.[143] Posteriormente, los instrumentos creados que han sido más representativos y más utilizados en la práctica son el método publicado por Karch y Lassagna en 1977, el método de Kramer, la escala de Naranjo, la escala de Jones y el método francés.[2-4,138,139] Por último, recientemente se ha publicado un nuevo método cuyos criterios y su ponderación se ha realizado utilizando un método estadístico.[127]

❖ Escala de Karch y Lasagna:

El método de Karch y Lasagna está representado por un algoritmo diagnóstico no cuantitativo basado en tablas de decisión.[2] La primera tabla de dicho método (Tabla VII-2) identifica eventos clínicos que están potencialmente relacionados con el uso de

fármacos, descartando los relacionados con abuso de alcohol y otras drogas, sobredosis accidental o con intención suicida, o mal uso del fármaco, así como casos en los que el fármaco se administró antes del evento en estudio. Todos los demás casos se remiten a la segunda tabla (Tabla VII-2) para su evaluación, la cual atribuye la certeza de relación entre el evento y el fármaco. Dicha relación se clasifica como definida, probable, posible, condicionada o no relacionada. Los criterios de evaluación que se incluyen para establecer dicha probabilidad son los siguientes: a) una apropiada secuencia temporal entre la administración del fármaco y el inicio del evento; b) curso clínico consistente con un efecto conocido del fármaco; c) curso clínico consistente con un efecto conocido de cualquier enfermedad concurrente u otros tratamientos no farmacológicos (p.e., radioterapia); y d) efectos de la retirada del fármaco y de la reexposición. Por último, la tercera tabla (tabla VII-3) examina las causas del evento identificado en la tabla 2: alcohol, drogas ilegales, fármacos experimentales, mala prescripción, error en la medicación, interacción farmacológica, analizando la situación del paciente terminal de forma separada. Tal y como se muestra en la tabla VIII, este método de karch y Lasagna fue posteriormente modificado con el fin de simplificarlo por Frick y colaboradores.[144]

Para evaluar la precisión de este método se compararon los resultados derivados de la misma con el diagnóstico de un grupo de farmacólogos clínicos en 60 eventos adversos, llegando a un acuerdo total en el 71% de los casos. A pesar de haber reducido la valoración de los efectos adversos a una serie de pasos a seguir con el fin de obtener un método operacional (es decir, que provea un resultado reproducible, independientemente de quién realice el análisis), se apreció que varios de estos pasos

precisaban del juicio clínico del operador. Además, otro inconveniente que presentaba este método era la falta de utilidad en la valoración de los primeros casos de un efecto secundario medicamentoso no descritos previamente, los cuales se clasificaban como condicionados.[2]

Tabla VII-1: Tabla I del método de Karch y Lasagna. (Karch y Lasagna, 1977)[2].

Evento adverso	N	S	S	S S	S
Evento debido a:	-	Toxicidad accidental	Intento suicidio	Otros	Incumplimiento
Fármaco administrado previo al evento	-	-	-	N S	-
No ADR	X			X	
Toxicidad accidental		X			
Intento suicidio			X		
Incumplimiento					X
Ir a tabla II				X	

Intervalo apropiado entre agente-evento	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Reacción conocida al agente	-	N	N	S	S	S	S	S	S	S
Evento razonablemente explicado por el estado clínico u otras terapias	-	S	N	S	S	N	N	N	N	N
Retirada	-	-	-	-	-	N	S	S	S	S
Mejoría tras retirada	-	-	-	-	-	-	N	S	S	S
Reexposición negativa	-	-	-	-	-	-	-	N	S	S
Reexposición positiva	-	-	-	S	N	N	-	-	N	S
Definitivo										X
Probable				X		X		X		
Posible					X				X	
Condicionado			X							
No relacionado	X	X					X			
Ir a tabla III			X	X	X	X		X	X	X

Tabla VII-2: Tabla II del método de Karch y Lasagna. (Karch y Lasagna, 1977)[2].

Tabla VII-3: Tabla III del método de Karch y Lasagna. (Karch y Lasagna, 1977)[2].

AGENTE ES	ALCOHOL	DROGA ILEGAL	FARMACO EXPERIMENTAL	OTRO						
Cumplimiento caprichoso	-	-	-	S	N	N	N	N	N	N
Dosis prescrita > rango Terapéutico	-	-	-	-	S	N	N	N	N	N
Fármaco apropiado a enfermedad	-	-	-	-	-	N	S	S	S	S
Tratamiento de enfermo terminal	-	-	-	-	-	-	S	N	N	N
Interacción farmacológica	-	-	-	-	-	-	-	S	N	N
Error en la medicación	-	-	-	-	-	-	-	-	S	N
Alcohol	X									
Reaccióna droga ilegal		X								
RAM experimental			X							
RAM enfermo terminal						X				
RAM por mal cumplimiento				X						
RAM por mala prescripción					X	X				
RAM / interacción farmacológica								X		
Error medicación									X	
RAM										X

	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal	Si	Si	Si	Si
Respuesta al fármaco conocida	Si	Si	Si	No
Presencia de una explicación alternativa	No	No	Si	No
Mejoría tras retirada	Si	Si	Si o no	Si o no
Reaparece al reintroducirlo	Si	¿?	¿?	¿?

Tabla VIII: Algoritmo de Karch y Lasagna modificado (Frick et al)[144].

❖ **Escala de Kramer (Escala de Yale):**

En 1979 Kramer, Hutchinson y sus colaboradores desarrollaron un algoritmo diagnóstico considerado el más largo de los creados con 56 preguntas basadas en seis criterios: experiencia previa con el fármaco, ausencia de causas alternativas, cronología del evento, niveles farmacológicos y evidencia de sobredosis, la respuesta a la retirada y a la readministración del medicamento.[3] La suma de las puntuaciones derivadas de la valoración se traduce en distintas categorías de probabilidad: definitivo, probable, posible e improbable. El resumen de este método se muestra en la tabla IX.[3]

La comprobación de la validez de dicho método se realizó mediante su aplicación en 30 casos de sospecha de reacciones adversas a fármacos por tres observadores no expertos y por dos expertos en la materia llegando a un acuerdo del 67% entre no expertos, del 63% entre los expertos, el cual aumentaba al 80% de concordancia entre los no expertos aplicando el algoritmo y el consenso entre los expertos. El kappa ponderado calculado a partir de los resultados derivados de la valoración por los expertos aumentó de 0.26 a 0.57 tras la aplicación del algoritmo. Los autores concluyen que la eficacia en la valoración de los casos de reacciones adversas mejoraba con la aplicación del algoritmo.[131] Los desacuerdos en la valoración de los eventos mediante este método se detectaron en el punto referente a la exclusión de causas alternativas, en el conocimiento previo de la reacción, en la pregunta de si la enfermedad de base puede ser la causa del evento y la temporalidad.[145,146] También se detectó que pequeños desacuerdos no significativos en cuestiones individuales daban

lugar a discrepancias importantes en el resultado final. Por último, otro inconveniente de este método es su complejidad, lo cual limita su aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

ITEMS	Preguntas	Puntuación
I. Experiencia previa con el fármaco.	Preguntas de 1 a 4	-1 a 1
II. Exclusión de otras causas	Preguntas de 5 a 13.	-1 a 2
III. Secuencia temporal	Preguntas de 14 a 17	-2 a 1
IV. Niveles plasmáticos y sobredosis	Preguntas de 18 a 23	-1 a 1
V. Respuesta tras retirar el fármaco	Preguntas de 24 a 46	-1 a 1
VI. Readministración	Preguntas de 47 a 56	-1 a 1
Interpretación: • Dudoso: –7 a –1. • Posible: 0 a +3. • Probable: +4 a +5. • Definido: +6 a +7.		

Tabla IX: Algoritmo de Kramer resumido.[132]

❖ **Escala de Naranjo:**

Con la intención de crear un método menos complejo y fácil de usar en la práctica clínica diaria, Naranjo y sus colaboradores desarrollaron en 1981 una escala para el diagnóstico de reacciones adversas más simple (Tabla X).[4] Se trata de un cuestionario con 10 preguntas que son puntuadas según tres posibles respuestas diferentes y excluyentes de fácil cumplimentación.

Estos autores validaron dicho método diagnóstico utilizando como elemento comparativo la opinión consensuada de tres expertos en 63 eventos adversos publicados y en 28 nuevos casos. Obtuvieron una alta reproducibilidad mediante un alto grado de acuerdo entre los diferentes observadores tras la aplicación de la escala aumentando el porcentaje de acuerdo del 38-63% al 83-92%. Tal y como ocurría en el método de Kramer, las mayores discrepancias entre los autores correspondieron a la pregunta número 5 referente a la exclusión de causas alternativas dadas las diferentes y complejas situaciones clínicas y la diferencia en el grado en entrenamiento de los observadores.[4,147]

CUESTIONES	SI	NO	NO CONOCE
1. ¿ Ha sido comunicada en la literatura esta reacción?	+1	0	0
2. ¿ Apareció la reacción tras administrar el fármaco?	+2	-1	0
3. ¿ Mejoró la reacción tras suspender el fármaco o administrar el antídoto específico?	+1	0	0
4. ¿ Reapareción la reacción tras readministrar el fármaco?	+2	-1	0
5. ¿ Existen otras causas que pudieran haber causado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿ Reapareció la reacción tras administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿ Se detectó el fármaco en sangre o fluidos a concentración tóxica conocida?	+1	0	0
8. ¿ Fue la reacción más severa al aumentar la dosis, o menos severa al disminuirla?	+1	0	0
9. ¿ Ha tenido el paciente una reacción similar en una exposición previa al mismo o similar fármaco?	+1	0	0
10. ¿ Fue la reacción adversa confirmada por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
Categorías de probabilidad: Definitiva: > o igual que 9; probable: 5-8; posible: 1-4; dudosa: < o igual que 0.			

Tabla X: Método de Naranjo para determinar la probabilidad de reacción adversa a un fármaco.[4]

❖ **Algoritmo de Jones (FDA):**

En 1982, Jones publicó un algoritmo más simplificado si cabe incluyendo temporalidad, retirada y readministración y causas alternativas (Figura 5).[138] Este método se basa en una valoración cualitativa que deriva en resultados de probabilidad similares al resto de los métodos de valoración de causalidad. Este sistema se utiliza por la Food And Drug Administration (FDA) para la evaluación de reacciones adversas a fármacos.

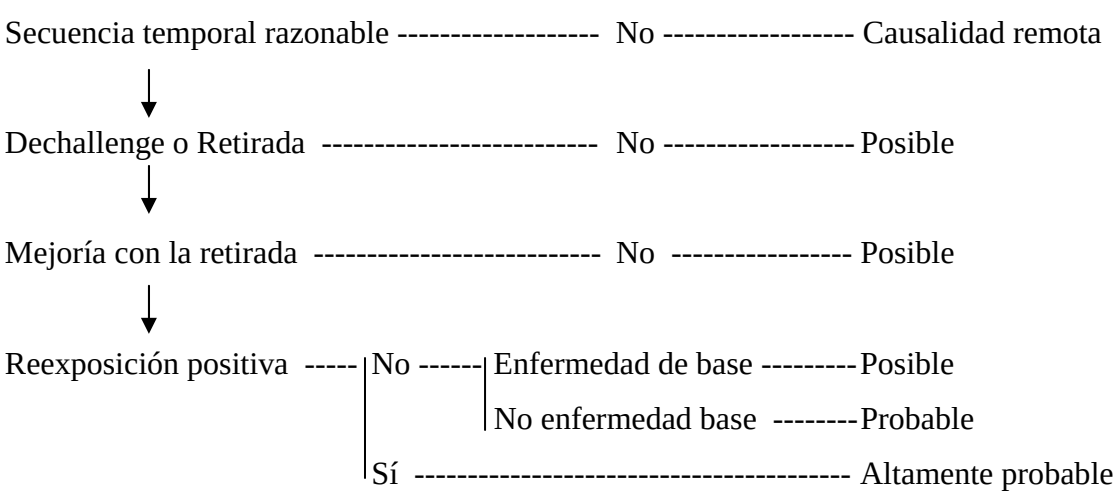


Figura 5: Algoritmo de Jones utilizado por la FDA.[138]

❖ **Método de Begaud (Sistema de Farmacovigilancia Francés):**

En 1984 se publicó un sistema de imputación de causalidad que ha sido ampliamente utilizado por las autoridades reguladoras francesas y que consiste en un proceso de tres fases basadas en criterios de temporalidad, datos clínicos del evento y

una combinación de ambas (Tabla XI). También se valora información o publicaciones previas del efecto adverso de forma separada.[139]

Criterios de valoración		Puntuación
1.Criterios cronológicos	Temporalidad exposición Efecto de la retirada del fármaco Reexposición	0-3
2.Criterios Clínicos	Síntomas Factores de riesgo Causas alternativas Datos de laboratorio	1-3
3.Datos bibliográficos		
Resultados:	I0: excluido I1: dudoso I2: posible I3: probable I4:muy probable	

Tabla XI: Método de Begaud en uso por el Sistema de farmacovigilancia Francés.[139]

- **Nuevo método de evaluación de causalidad de Arimone:**

Recientemente se ha publicado un nuevo método de evaluación de causalidad basado en el cálculo estadístico del peso a otorgar a cada criterio de la evaluación utilizando como base la opinión de expertos, su comparación y validación con la guía diagnóstica descrita por la Organización Mundial de la Salud (Tabla XII).[127,148] La ventaja de este método respecto a los previos es que la ponderación de las variables que lo componen ha sido realizada bajo una base científica reduciendo así la subjetividad en la valoración de casualidad. Además, existe la posibilidad futura de estar disponible en un formato informático con el fin facilitar y simplificar su aplicación en la práctica clínica diaria.

Criterios	Puntos	Suma de puntos	**Probabilidad de causalidad**
Relación temporal inicio			
Incompatible	-4 STOP		
No sugestiva	-1		
Desconocida	0		
Compatible	0,5		
Altamente sugestiva	1	-4,5	1%
		-4	2%
Efecto de la retirada del fármaco		-3,5	3%
Incompatible	-0,5	-3	5%
No conclusiva o desconocida	0	-2,5	8%
Sugestiva	0,5	-2	12%
		-1	18%
Readministración		-1	27%
Negativa	-0,5	-0,5	38%
No realizada o no interpretable	0	0	50%
Positiva	0,5	0,5	62%
		1	73%
Causas alternativas		1,5	82%
Otras causas altamente probables	-2	2	88%
No investigado o posibles	0	2,5	92%
Causas alternativas descartadas	1	3	95%
		3,5	97%
Factores de riesgo		4	98%
Ausentes	0	4,5	99%
Presentes	0,5		
Reacción en el lugar de aplicación o test de laboratorio compatible			
Ausente o no disponible	0		
Presente o positivo	0,5		
Publicaciones previas del evento adverso y clínica compatible			
Reacción no publicada	-0,5		
No disponible	0		
Reacción descrita e incluida en el prospecto	0,5		

Tabla XII: Nueva escala de evaluación de causalidad de efectos adversos a medicamentos de Arimone y colaboradores.[127]

B. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD ESPECÍFICOS PARA HEPATOTOXICIDAD:

El primer método desarrollado específicamente para la valoración de casos de hepatotoxicidad fue el esquema diagnóstico de Striker en 1992, seguido de la escala de

CIOMS/RUCAM (Council for International Organizations of Medical Sciences/ Roussel Uclaf Causality assessment Method) en 1993 y la escala de María y Victorino en 1997.[5-7]

❖ **Árbol de decisión de Striker:**

El árbol de decisión de Striker está basado en un esquema analítico con tres puntos principales: la especificidad del patrón clínico-patológico y su evolución, la relación temporal entre la administración del producto y la aparición de la lesión y la exclusión de causas alternativas de alteración hepática (Figura 6).[5] Este modelo ordena los resultados en distintos niveles de la A a la G, de mayor a menor fiabilidad y seguridad de diagnóstico. Este método resulta complejo, no es cuantitativo, es subjetivo y precisa actualizaciones regulares de acuerdo con los avances en la materia por lo que no se recomienda su uso habitual en la práctica clínica diaria.

❖ **Escala diagnóstica de CIOMS/RUCAM:**

El método que ha mostrado ser más eficaz hasta el momento en la valoración de reacciones adversas hepáticas es el denominado escala de CIOMS o RUCAM fruto del consenso de un grupo internacional de expertos reunidos en Francia en 1990 gracias a la compañía farmacéutica Roussel Uclaff (Tabla XIII).[6,14] Dicha escala proporciona un sistema de puntuación estandarizado, en el cual los límites y contenidos de la mayoría de los criterios fueron decididos por expertos en la materia sobre la base de características específicas de órgano.

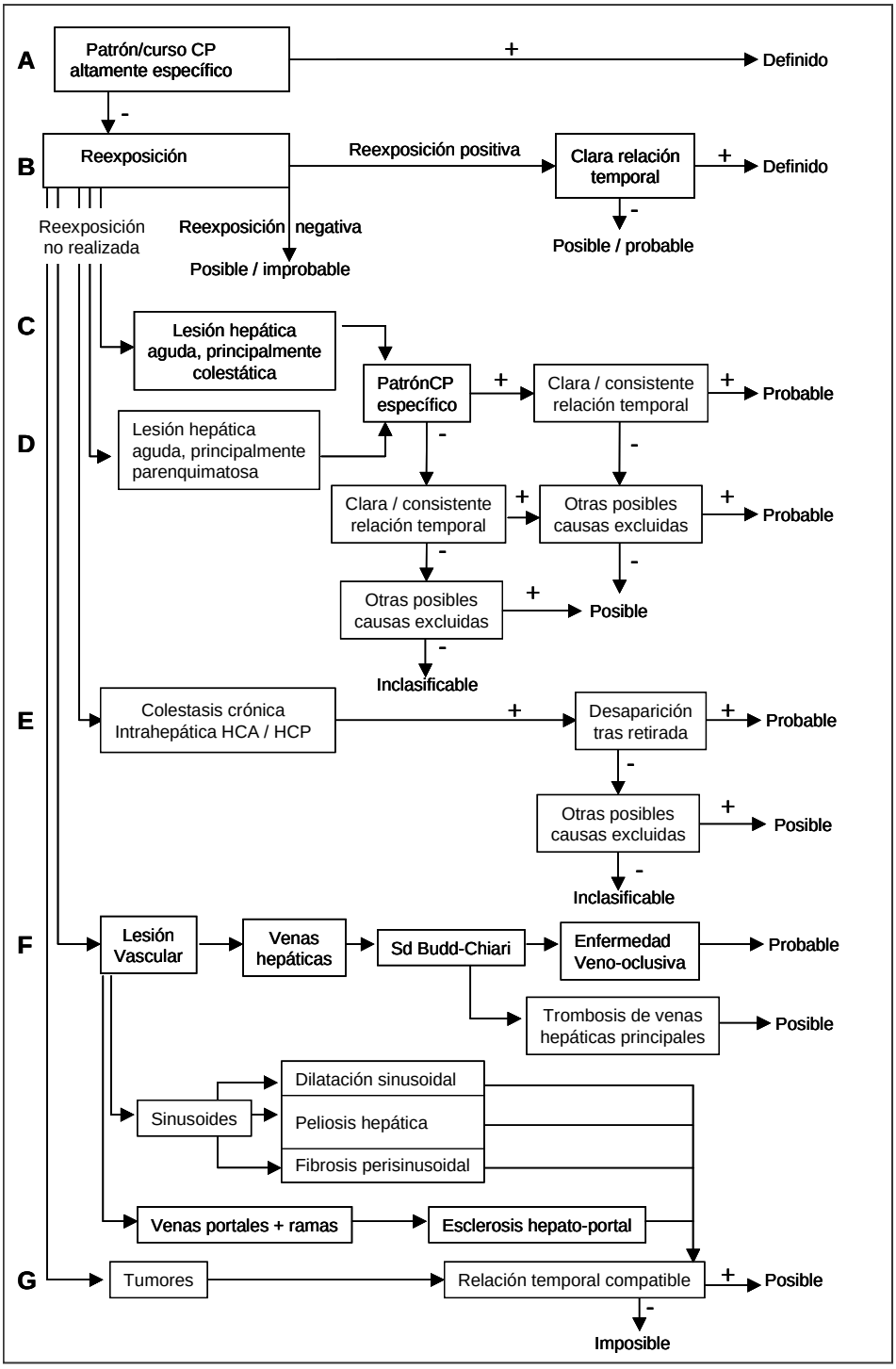


Figura 6: Arbol de decisión de Striker.

La escala de CIOMS/RUCAM pondera según un baremo predeterminado las siguientes siete variables: la relación temporal entre el consumo del fármaco y la aparición de la lesión hepática, el efecto de la supresión del tratamiento sobre el perfil hepático, la ausencia o presencia de factores de riesgo, la exclusión de causas alternativas de lesión hepática, la existencia de tratamientos concomitantes, el conocimiento del potencial hepatotóxico del agente bajo investigación (prospecto farmacológico o publicaciones en la literatura) y el efecto producido por la readministración del medicamento.[149] La suma de las puntuaciones conlleva a un resultado final entre -8 a 14 puntos que se traduce en las siguientes categorías de probabilidad: altamente probable o definitivo, probable, posible, improbable o excluido. Una característica interesante de este método de valoración es la distinción y diferente valoración cronológica entre los diferentes tipos de lesión hepática (hepatocelular, colestásico o mixto), debido a que las alteraciones colestásicas y mixtas pueden producirse tras un periodo de latencia más largo, incluso tras la interrupción del tratamiento y su recuperación puede ser más lenta. Además proporciona un listado de las causas alternativas que deben ser excluidas para el diagnóstico de HTX y diferentes puntuaciones dependiendo de la importancia de las que hayan sido valoradas.

Este método se validó originalmente utilizando 49 casos publicados de HTX reales con reexposición positiva y 28 controles, resultando ser eficaz tanto con la aplicación de los datos previos a la reexposición como en los casos en los que había otros tratamientos concomitantes. Demostró ser lo suficientemente sensible para identificar una posible HTX farmacológica desconocida previamente (ensayos clínicos

con nuevos fármacos) y lo bastante específica como para evitar errores flagrantes, recomendando su aplicación en el diagnóstico de las lesiones hepáticas secundarias a medicamentos.[150]

- **Escala clínica diagnóstica o de María y Victorino:**

En el año 1997**,** Maria y Victorino presentaron una escala clínica también denominada Escala Clínica Diagnóstica (ECD) más simplificada compuesta por 5 items a los que se otorga una puntuación cuya suma puede variar entre -6 y 20 puntos, lo cual se traduce a su vez en distintas categorías de probabilidad tal y como se refleja en la tabla XIV.[7] Los criterios de valoración de este método son la relación temporal, la exclusión de causas alternativas, las manifestaciones extrahepáticas, la respuesta a la reexposición y publicaciones previas sobre el evento.

Este método demostró tener un alto grado de validez aplicada sobre casos reales y ficticios de hepatotoxicidad de mecanismo inmunoalérgico mediante la utilización como elemento comparativo la opinión de tres expertos (84% de acuerdo) y la posibilidad de realización de pruebas inmunológicas en los casos reales. La reproducibilidad del método fue abalada por un alto grado de acuerdo entre distintos observadores en los distintos puntos excepto en el apartado de exclusión de causas alternativas de patología hepática. Estos autores también realizaron un estudio comparativo entre su escala y el árbol de decisión de Striker en 50 casos de hepatotoxicidad sin encontrar grandes discrepancias pero con un mayor poder discriminativo entre diferentes niveles de probabilidad para su escala.

	TIPO HEPATOCELULAR		TIPO COLESTASICO O MIXTO		EVALUACION
TIEMPO DESDE INICIO RA					
Incompatible	Reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o > 15 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)		Reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o > 30 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento).		Sin relación
Desconocido	Cuando la información no está disponible para calcular el tiempo desde el inicio				Insuficiente Documentado
	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	PUNTUACION
-Con inicio del tratamiento					
Sugestivo	5-90 días	1-15 días	5-90 días	1-90 días	+2
Compatible	<5 o >90 días	>15 días	<5 o > 90 días	> 90 días	+1
-Con final del tratamieno					
Compatible	</= 15 días	</= 15 días	</= 30 días	</= 30 días	+1
EVOLUCION	Diferencia entre el pico de ALT (SGPT) y el límite superior de valores normales		Diferencia entre el pico de FA (o TB) y el límite superior de valores normales		
Después de cesar la ingesta					
Altam sugestivo	Disminución >/= 50% en 8 días		No aplicable		+3
Sugestivo	Disminución >/= 50% en 30 días		Disminución >/= 50% en 180 días		+2
Compatible	No aplicable		Disminución < 50% en 180 días		+1
Inconclusivo	No información o disminución >/= 50% después del día 30		Persistencia o aumento o no información		0
En contra tipología del fármaco	Disminución </= 50% después del día 30 o incremento recurrente		No situación. No aplicable		-2
Si continua tomado el fármaco					
Inconclusivo	En todas las situacines		En todas las situaciones		0
FACTORES DE RIESGO	Etanol		Etanol o embarazo		
Presencia					+1
Ausencia					0
Edad >/= 50 años					+1
Edad < 50 años					0
TRATAMIENTO CONCOMITANTE					
No o no información o tratamiento concomitante con incompatibilidad desde inicio del tratamiento					0
Tratamiento concomitante compatible o sugestiva con el inicio de tratamiento					-1
Tratamiento concomitante conocido como hepatotóxico y con compatibilidad o sugestivo con el inicio del tratamiento					-2
Tratamiento concomitante con evidencia para este efecto (positivo "rechalenge" o test validado)					-3
BUSQUEDA DE CAUSAS NO RELACIONADAS CON FARMACOS					
Grupo 1 (6 causas) Reciente infección viral con VHA (IgM antiVHA) o VHB (IgM anti VHB) o VHC (antiVHC y test no A noB); Obstrucción biliar (ecografía); Alcoholismo (AST/ALT >/= 2); Historia reciente de hipotensión aguda (particularmente si hay enfermedad cardíaca)	Todas las causas (grupo I y II) razonablemente descartadas				+2
	Las 6 causas del grupo I razonablemente descartadas				+1
	4 ó 5 causas del grupo I razonablemnte descartadas				0
Grupo II Complicaciones de enfermedad subyacente; Clínica y/o biológico Contexto sugerente de infección por CMV, EBV o Herpes virus	Menos de 4 causas del grupo 1 razonablemnte descartadas				-2
	Causas no farmacológicas altamente probable				-3
INFORMACION PREVIA DE HEPATOTOXICIDAD DEL FARMACO					
Reacción identificada en la ficha técnica del producto					+2
Reacción publicada pero no identificada en la ficha técnica					+1
Reacción desconocida					0
RESPUESTA A LA READMINISTRACION					
Positiva			Duplica FA (o TB) con el fármaco a solas		+3
Compatible	Duplica ALT con el fármaco a solas		Duplica FA (o TB) con los fármacos juntos		+1
	Duplica ALT con los fármacos juntos		Dados al mismo tiempo en la primera introducción		
Negativa	Dados al mismo tiempo en la primera introducción		Incremento de FA (o TB) pero menor que en las		-2
	Incremento de ALT pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración		mismas condiciones para la primera administración		
No dada o no interpretable	Otras situaciones		Otras situaciones		0
Total (Suma de las puntuaciones marcadas)					

Tabla XIII: Escala de CIOMS/RUCAM.

La definición de los criterios cronológicos en la escala de M&V es más estricta en cuanto al intervalo entre el cese de la ingesta y el inicio de la reacción, restando puntos si este periodo sobrepasa los 15 días y es menos precisa en cuanto al curso evolutivo. Esto último hace que las principales limitaciones reseñadas por los propios autores de este método diagnóstico es la pobre valoración de los casos en los que el periodo de latencia es largo y en los casos con evolución a la cronicidad tras la retirada del agente causal.[7] Además, los criterios de exclusión de causas alternativas de lesión hepática son menos precisos que los de la escala de CIOMS y se restan puntos en la valoración de lesiones secundarias a fármacos que llevan más de 5 años en el mercado sin evidencia de reacciones previas. Por otro lado, proporciona un valor elevado a las manifestaciones extrahepáticas de hipersensibilidad, por lo que resulta difícil la correcta valoración de los casos de reacciones HTX no inmunoalérgicas.

C. MÉTODO BAYESIANO DE EVALUACIÓN DE CAUSALIDAD:

Además de los métodos expuestos, se ha desarrollado una estrategia diagnóstica basada en la aproximación estadística Bayesiana (teorema de Bayes).[151,152] Este instrumento consiste en calcular la probabilidad de lesión por un fármaco basándose en datos epidemiológicos previos (casos publicados y ensayos clínicos) y datos del caso clínico bajo evaluación.[153,154] Este método ha sido previamente validado y ha sido aplicado en varios tipos de reacciones adversas entre las cuales hay casos de hepatotoxicidad.[155-159]

I. RELACION TEMPORAL ENTRE LA INGESTA DEL FARMACO Y EL INICIO DEL CUADRO CLINICO	
A. Tiempo desde ingesta hasta inicio de primera manifestación clínica o de laboratorio:	
4 días a 8 semanas (o menos de 4 días en reexposición)	3
Menos de 4 días o más de 8 semanas	1
B. Tiempo desde la retirada del fármaco hasta el inicio de manifestación	
0 a 7 días	3
8 a 15 días	0
Más de 15 días	-3
C. Tiempo desde la retirada del fármaco hasta la normalización de los valores de laboratorio (por debajo de dos veces el límite superior normal)	
Menos de 6 meses (patrón mixto-colestásico) o < 2 meses (hepatocelular)	3
Más de 6 ó 2 meses	0
II. EXCLUSION DE CAUSAS ALTERNATIVAS.	
Hepatitis viral (HAV, HBV, HCV, CNV, EBV), enfermedad alcohólica, obstrucción biliar, enfermedad hepática preexistente, otras. (según cada caso).	
Exclusión completa	3
Exclusión parcial	0
Causa alternativa posible detectada	-1
Causa alternativa probable detectada	-3
III. MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS.	
Rash, fiebre, artralgias, eosinofilia (>6%), citopenia.	
4 o más	3
2 ó 3	2
1	1
Ninguna	0
IV. REEXPOSICION INTENCIONADA O ACCIDENTAL AL FARMACO.	
Test de reexposición positivo	3
Test de reexposición negativo o ausente	0
V. CASOS DE REACCION ADVERSA HEPATICA CON EL FARMACO PUBLICADOS PREVIAMENTE	
Sí	2
No (comercializada en los 5 años previos)	0
No (comercializada más de 5 años previos)	-3

Categorías de probabilidad: Definitiva: > 17; Probable: 14-17; Posible: 10-13; Dudosa: 6-9; Excluida: <6.

Tabla XIV: Escala Clínica Diagnóstica de María y Victorino.

- Información necesaria para la elaboración del método Bayesiano:

1. Información basal: Derivada de los casos publicados y de la opinión de expertos.
    - Condiciones médicas: Efecto o evento.
    - Criterios diagnósticos del evento adverso.
    - Lista de causas secundarias a drogas.
    - Lista de causas no secundarias a drogas.
2. Cálculo del prior odds: Basado en casos publicados, opinión de expertos y case de datos de referencia.
    - Secuencia temporal.
    - Riesgo atribuible al fármaco.
    - Riesgo no atribuible al fármaco.
3. Información del caso a valorar: Basado en casos publicados y en la opinión de expertos. Información completa del caso incluyendo el diagnóstico diferencial.
    - Historia y factores de riesgo que pueden alterar el prior odds.
    - Temporalidad.
    - Características: síntomas únicos.
    - Efecto de la retirada y la readministración.

Las principales ventajas de este método son la flexibilidad, la reproducibilidad, el equilibrio y la de permitir el cálculo de la probabilidad de lesión para cada uno de los fármacos que toma el paciente polimedicado en el que existe duda

de qué producto es el responsable de la reacción.[152] Se considera el método más apropiado para la valoración de reacciones adversas raras o severas. Sin embargo, existen ciertos inconvenientes dado que tanto la imposibilidad en su aplicación en los casos de HTX de nueva aparición en los que no existe información previa al respecto, como la complejidad para su utilización en la práctica clínica diaria limitan su uso fuera de programas de investigación.[99,160] Para mejorar su aplicabilidad se están desarrollando programas informáticos que simplifican su utilización.[161,162]

D. LA INFORMÁTICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS REACCIONES HEPATOTÓXICAS:

La aplicación de la informática en la evaluación de causalidad de las reacciones adversas es un campo en continuo desarrollo. Hasta la fecha se han introducido sistemas informáticos basados en algoritmos diagnósticos, métodos estadísticos de cálculo de probabilidad (Bayesiano) y en sistemas de inteligencia artificial.[153,162,163]

E. ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE DISTINTOS MÉTODOS, LIMITACIONES Y PROPUESTAS DE MODIFICACIONES DE LOS SISTEMAS DE EVALUACIÓN DE CASUALIDAD.

Hasta la fecha se han realizado numerosos estudios comparativos entre distintos métodos generales de evaluación de causalidad de eventos adversos (tabla XV). En resumen, los estudios publicados concluyen que dichos métodos obtienen resultados

más objetivos y reproducibles que la evaluación mediante el juicio clínico. Además, la característica más importante de estos sistemas es la de servir como esquema de la información que debe ser recogida en la valoración de una reacción adversa medicamentosa.[137] Entre estos instrumentos, los que mayor acuerdo entre escalas y observadores han obtenido son el método de Jones, el de Kramer y la escala de Naranjo, siendo esta última la de mayor aplicabilidad en la práctica clínica debido a su simplicidad y rapidez de aplicación.

Sin embargo, los métodos de evaluación de causalidad publicados presentan una serie de limitaciones, entre las cuales se encuentra la subjetividad en la valoración de ciertos criterios incluidos en los sistemas, fundamentalmente en lo referente a la exclusión de causas alternativas y los diferentes pesos otorgados de forma no científica a los ítems bajo valoración. Por estas razones y debido a la baja especificidad demostrada por estos sistemas, no se ha encontrado un método de referencia para ser aplicado de forma generalizada.

La desventajas expuestas se han intentado subsanar en la nueva escala publicada por Arimone y colaboradores, donde la valoración de cada apartado dentro de la escala y su peso se ha desarrollado mediante un método estadístico.[127] Por otro lado, en los últimos años se ha descrito una mejoría en la evaluación de las reacciones adversas mediante la valoración clínica realizada por un panel de expertos utilizando un esquema predeterminado (método de introspección global de la OMS) comparado con distintos algoritmos diagnósticos.[170-172]

Estudios	Métodos valorados	N	Comparaciones	% acuerdo	r	K_w	Limitaciones
Karch & Lasagna[2]	K & L	60	K&L vs consenso expertos	71%			No identifica el 1er caso de un Fármaco nuevo.Subjetividad.
Hutchinson[131]	Kramer	30	No expertos Opinión Expertos Algoritmo expertos Algoritmo Expertos-no expertos	67% 47% 63% 80-83%		 0.26 0.57	Exclusión de otras causas
Naranjo[4]	Naranjo	63	Entre obs sin escala Entre obs con escala	38-63% 83-92%		0.21-0.40 0.69-0.86	
Busto[164]	Kramer y Naranjo	63	Entre obs Naranjo Entre obs Kramer Naranjo-kramer		0.96 0.86 0.82		Kramer más complicada
Hutchinson [132]	Kramer	42	Entre observadores. Estudio discrepancias	66%		0.45	Desacuerdos en conocimiento previo de la RA, enf de base como causante del efecto y en temporalidad.
Pere[165]	Kramer Begaud Naranjo Dreis K & L E & S	1134	Kramer-Naranjo Begaud-Dreis Dreis- K&L Begaud-K&L Begaud-Kramer	65% 54% 57% 59% 50%		0.51 0.51 0.48 0.41 0.40	Discrepancias en temporalidad, efecto de la retirada y la exclusión de causas alternativas.
Schmidt[166]	Kramer	80	Juicio clinico obs Kramer obs Juicio Clínico-kramer	81% 69% 50%		0.41 0.62	Polifarmacia Tipo de efecto adverso.
Michel y Knodel[167]	Kramer, Naranjo y Jones	28	Kramer-Naranjo Kramer-Jones Naranjo-Jones	67% 67% 64%		0.43 0.48 0.28	Kramer requiere más tiempo.
Miremont[168]	Método francés (Begaud)	75	Método francés-juicio clínico	6%			
Lanctot[160]	Naranjo-BARDI	106	Naranjo obs Naranjo-BARDI		0.79 0.45		Naranjo no útil para efectos adversos idiosincrásicos. Naranjo no discrimina.
Frick [144]	Karch y Lasagna Kramer	200	K&L vs kramer	41%			
Arimone [133]	Opinión expertos	30			0.20		
Benahmed[169]	Begaud, Jones y Kramer	120	Jones-Naranjo Begaud-Jones Begaud-Naranjo			1 0,12	Reacciones de HS.
Macedo[170]	Algoritmos Panel expertos	200	Algoritmos vs introspección global	21-56%		0,26	Panel expertos: Introspección global por el método de la OMS.

Tabla XV: Estudios de validez y comparativos de los métodos generales de evaluación de causalidad. Abreviaturas: BARDI: Método Bayesiano; E & S: Emanueli and Sacchetti; HS: Hipersensibilidad; K&L: Karch and Lasagna; N: número de casos; Obs: observadores.

Dado que existen múltiples tipos de reacciones adversas, la valoración de las mismas mediante un método general uniforme haría disminuir de forma importante la validez y reproducibilidad de dicha evaluación. Por lo tanto, se ha sugerido la necesidad de desarrollar distintos métodos o sistemas para la valoración específica de las reacciones adversas más importantes o severas, métodos especiales para casos con múltiples medicamentos sospechosos y casos con periodos de latencia largos.[166] Un ejemplo característico son las reacciones de hepatotoxicidad, donde las escalas no órgano-específicas no discriminan según el tipo de daño hepático por lo que no tienen en cuenta las características cronológicas particulares de cada uno de ellos y no ofrecen un listado de causas alternativas que deben ser excluidas por lo que la valoración mediante dichos métodos va a depender del entrenamiento y experiencia que posea el observador.

En cuanto a estos métodos específicos para la valoración de las reacciones adversas hepáticas, el primer estudio comparativo fue el de María y Victorino en cual se comparaba su escala con el algoritmo de Striker en casos de HTX inmunoalérgica, obteniendo un grado de acuerdo entre ambos métodos del 84% con un Kw de 0.90.[7] Posteriormente, se comparó la escala clínica diagnóstica con la de CIOMS aplicando ambos métodos en 215 casos reales de hepatotoxicidad valorados previamente por tres expertos en la materia.[8] El grado de concordancia absoluta entre las escalas fue del 18% con un kappa ponderado del 0.28. La mejor correlación entre ambos métodos se obtuvo en casos de mecanismo inmunoalérgico y la peor en casos de colestasis, curso fulminante o exitus. En todos los casos en los que existió desacuerdo, la escala CIOMS

atribuyó mayor nivel de certeza que la de M&V. Otro problema que presentaba la escala de M&V era la valoración de los casos con largo período de latencia (mayor de 15 días), que podían resultar excluidos (por ejemplo, amoxicilina-clavulánico). Igualmente, el período hasta la normalización de las alteraciones hepáticas tras la retirada del fármaco (hepatitis fulminante, muerte o cronicidad) aumentaba la dificultad de evaluación por ambas escalas, pero de forma más acentuada en la escala de M&V. Además, la escala de M&V exculpaba los fármacos que llevaban más de 5 años en el mercado sin haberse asociado o relacionado con hepatotoxicidad. Los autores de este estudio concluían que la escala de CIOMS conseguía resultados más acordes con el juicio clínico de los especialistas, especialmente en los casos de HTX con periodos de latencia largos (por ejemplo los secundarios a amoxicilina/ácido clavulánico), los casos que evolucionan a la cronicidad tras la suspensión del agente causal como ocurre en los casos de colestasis prolongada y también en los pacientes con fallo hepático fulminante y muerte.

De forma paralela Aithal y sus colaboradores evaluaron el uso de la escala de María y Victorino aplicada a 135 casos de HTX comparándolo con una clasificación cualitativa derivada de los criterios del consenso internacional para el diagnóstico de las reacciones adversas hepáticas pero sin aplicar la escala cuantitativa de CIOMS/RUCAM.[173] Estos autores concluyen que la escala de María y Victorino constituye una buena herramienta en la valoración de casos de HTX en la práctica clínica habitual consiguiendo una buena correlación con los criterios del consenso. Señala que los casos clasificados por M&V con más de 9 puntos son secundarios a drogas en un 86-98% de los casos, en cambio los clasificados por debajo de 9 puntos

son secundarios a otras causas en el 75-93% de los pacientes por lo que precisan una valoración más amplia de causas alternativas de lesión hepática.

Posteriormente, en una editorial sobre el trabajo de Aithal, Lee comenta que los autores del estudio no han realizado una comparación con detalle de ambos métodos diagnósticos y que la escala de M&V no parece aportar ningún valor adicional al método del grupo de consenso internacional.[174] Por otro lado, Larrey comenta que en ausencia de un gold standard y ante las discordancias entre ambos estudios, continúan las dificultades diagnósticas no decantándose por ninguno de los dos métodos.[16] Kaplowitz sin embargo, en su editorial a propósito del artículo de Lucena y colaboradores, hace una reflexión acerca del problema del diagnóstico de hepatotoxicidad y concluye que la escala de CIOMS presenta una estimación de probabilidad de causalidad más alta que la de M&V, la cual subestima dicha probabilidad en un porcentaje importante de casos.[99]

Finalmente, las escalas diagnósticas específicas de HTX mejoran la valoración de estos casos, pero también presentan ciertos inconvenientes, por lo que se han sugerido una serie de modificaciones de la escala de CIOMS con el fin de aumentar la validez y reproducibilidad de la misma. Kaplowitz sugirió la modificación del apartado de factores de riesgo de la escala de CIOMS, buscando una mayor flexibilidad y adaptación a contextos concretos (SIDA y sulfonamidas, ácido valproico en edad joven), así como la posibilidad de una versión modificada que permita una evaluación inicial sin la limitación que supone la falta de datos sobre la evolución de evento. Por

otro lado, Takikawa y colaboradores propusieron ciertas modificaciones de la escala de CIOMS incluyendo variables como datos de hipersensibilidad (eosinofilia o el test de estimulación linfocitaria) con el fin de mejorar la valoración de los casos de origen inmunoalérgico, no excluyendo los casos en los que la temporalidad no entra dentro de los límites establecidos previamente y eliminando el apartado de medicamentos concomitantes para no infravalorar los casos en los que hay más de un fármaco sospechoso; a la escala derivada de estos cambios realizados la denominaron DWW-J (Digestive Disease Week-Japan).[175-177]

Un trabajo publicado por Lee y Senior, exponían las limitaciones y los criterios erróneos que componen los métodos diagnósticos existentes hoy día como la escala de CIOMS/RUCAM. Indicaban por ejemplo que la inclusión de la edad y el alcohol como factores de riesgo de hepatotoxicidad no son adecuadas, que la relación temporal entre la toma del fármaco y la aparición del evento y su evolución posterior son muy variables, habiendo casos en los que el comienzo se produce tras la suspensión del mismo y que en ocasiones la readministración del fármaco no conlleva la reaparición de la lesión.[178]

Como conclusión de la imputación de causalidad en hepatotoxicidad, se puede decir que los métodos de evaluación específicos parecen presentar mayor validez y reproducibilidad que la valoración mediante el juicio clínico o mediante la aplicación de las escalas generales no órgano-específicas, aunque este punto no se ha confirmado mediante ningún estudio comparativo.[179] Entre los métodos específicos, el que parece

demostrar mayor capacidad diagnóstica es la escala derivada de la reunión de consenso (CIOSM/RUCAM), aunque precisaría ciertas modificaciones para aumentar su precisión.

Estudios	Métodos valorados	N casos HTX	Grado de acuerdo y validez	Características
Maria & Victorino[7]	M & V y Striker	50	M&V-Striker 84% y K_W 0.90 Entre obs 86% y K_W 0.90	M & V más simplificada. Datos de Hipersensibilidad.
Lucena[8]	CIOMS/RUCAM M &V	215	CIOMS y M&V 18% y K_W 0.28 M & V: S 37%, E 100%, VPP 100% y VPN 25%.	Mayor acuerdo en casos de HS. Peor acuerdo en colestasis, hepatitis fulminante, muerte o THO y pº de latencia largo Concluyen mejor CIOMS.
Aithal[173]	M & V y criterios derivados de la reunión de consenso	135	S 88% E 92%	Concluyen que existe buena correlación entre M & V y los criterios derivados de la reunión de consenso.
Watanabe[177]	DDW-J scale CIOMS M & V	127	DDW-J –CIOMS Kw 0,03 CIOMS-M & V Kw 0,35	Las escalas de DDW-J y CIOMS resultan superiores a M&V. DDW-J aumenta la sensibilidad pero reduce la especificidad.

Tabla XVI: Estudios de validez y comparativos de los métodos de imputación de causalidad en hepatotoxicidad. Abreviaturas: CIOMS: Council for internacional organizatión of medical sciences; DDW-J: the digestive disease week-Japan; E: Especificidad; K_W: kappa ponderado; M &V: María y Victorino; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

VII. HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

La enfermedad hepática inducida por fármacos se considera grave si origina hospitalización prolongada, incapacidad permanente o muerte, o si se acompaña de al menos uno de los siguientes hechos: ictericia, encefalopatía o actividad de protrombina

<50%. El pronóstico inmediato de las reacciones hepatotóxicas depende de la extensión de la necrosis parenquimatosa. Por ello, las lesiones hepáticas de carácter hepatocelular conllevan un peor pronóstico que las colestásicas. A la inversa, una evolución fulminante es excepcional en la hepatitis colestásica, pero en algunos de estos pacientes la destrucción de ductos biliares conduce a un síndrome similar a la cirrosis biliar primaria.

El desarrollo de un fallo hepático agudo se asocia con mayor frecuencia a la HTX de tipo hepatocelular particularmente si se acompañan de ictericia (que traduce una extensa necrosis hepatocitaria) en cuyo caso la mortalidad resultante global es de un 10%-50%.[178] Dicho hallazgo ya fue descrito por Hy Zimmermann en el año 1978 por lo que comúnmente se ha referido como “La Ley de Hy”.[92] El riesgo de evolución de una hepatitis aguda ictérica secundaria a fármacos a un fallo hepático fulminante es del 20%, mayor a la posibilidad de dicha evolución de las hepatitis agudas ictéricas de origen viral (1%).[180] Además del tipo de lesión hepatocelular y la bilirrubina, otros factores que han sido asociados a una mala evolución son el sexo femenino, los niveles séricos de aspartato aminotransferasa, la esteatosis microvesicular, el fármaco causante de la lesión y la continuación del tratamiento con el agente responsable una vez iniciada la ictericia.[27,91,181] Los fármacos que se han relacionado con mayor frecuencia con mala evolución son los antibióticos y los analgésicos.[181]

El pronóstico de la insuficiencia hepática fulminante de origen tóxico que no derivan en transplante es variable, con una mortalidad de 32-50% en los casos debidos

a intoxicación por paracetamol y una mortalidad del 75-90% para el resto de fármacos.[20,24,34] La mortalidad en los pacientes con HTX que derivan en transplante hepático es mayor en pacientes con niveles altos de bilirrubina sérica.[91]

La historia natural de la enfermedad hepática tóxica es habitualmente hacia la resolución del cuadro clínico y de las anomalías bioquímicas tras la supresión del agente causal. Salvo descripciones anecdóticas de casos clínicos o series de casos, existe poca información sobre la evolución a largo plazo de las reacciones de HTX.[109,182] Se calcula que el 6.5% de los casos de hepatitis crónica confirmada histológicamente son secundarios a drogas.[83] La evolución crónica de las RAH es definida como la persistencia de la alteración biológica durante más de 3 meses para el daño de tipo hepatocelular y de 6 meses para el tipo colestásico/mixto. Aunque históricamente se han considerado los fármacos como una causa rara de enfermedad hepática crónica (1% de las hepatitis crónicas), en un estudio reciente de carácter retrospectivo se ha detectado una elevación persistente de las transaminasas y en algunos casos lesiones residuales de fibrosis y ductupenia hasta en una tercera parte (39%) de los pacientes examinados años después de un episodio de hepatitis aguda tóxica.[82,83] Debido a que dicho estudio está realizado de forma retrospectiva, podría sobreestimar la prevalencia real de este tipo de evolución. Recientemente un estudio prospectivo basado en datos de un Registro de Hepatotoxicidad con 493 pacientes reveló una alteración persistente del perfil hepático en un 5,7% de los casos de RAH de tipo idiosincrásico.[84]

La persistencia de las alteraciones hepáticas depende de varios factores como el tipo de lesión hepática o el fármaco culpable de la misma. En el estudio prospectivo comentado, la evolución a la cronicidad de una reacción hepatotóxica idiosincrásica ocurría con mayor frecuencia cuando la expresión de la lesión hepática era colestásica o mixta y los grupos farmacológicos más involucrados con dicha evolución fueron el grupo cardiovascular (hipolipemiantes, los inhibidores de la enzima convertidota de angiotensina y los ARA-II) y los fármacos del sistema nervioso central (bentazepam).[84] Todo lo descrito previamente, podría sugerir que una parte no desdeñable de casos de cirrosis criptogenética podrían tener su origen en episodios de hepatotoxicidad.

VIII. TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS DE HEPATOTOXICIDAD

Salvo raras excepciones como la N-acetilcisteína en la intoxicación por paracetamol por su efecto precursor del glutation, o la administración de L-carnitina intravenosa en la lesión mitocondrial producida por el ácido valpróico, no existe una terapia específica para el tratamiento de la enfermedad hepática tóxica.[16,183,184] Por lo tanto, el manejo de los pacientes con HTX consiste en la rápida retirada del agente causal, en la aplicación de medidas sintomáticas y de soporte y en el seguimiento estrecho del paciente.[185]

El factor de riesgo más importante en la evolución a corto y largo plazo de los episodios de HTX es la continuación del tratamiento con el fármaco sospechoso y/o la

reexposición al mismo, bien de forma consciente o accidental.[186-188] Por lo tanto, la actuación terapéutica más importante en el manejo de estos pacientes es el reconocimiento y suspensión precoces del fármaco culpable de una reacción hepatotóxica.[83] Sin embargo, en ocasiones la enfermedad puede estabilizarse, progresar o llegar a producir incluso una cirrosis a pesar de la retirada del agente causal.[12,189] Como norma, un fármaco de indicación reciente debe ser retirado cuando aparece o se produce una elevación de transaminasas por encima del triple del límite superior de la normalidad y/o bilirrubina mayor de 2 mg/dl en pacientes con valores previos normales.[190]

Las medidas sintomáticas incluyen la administración de resincolestiramina para el tratamiento del prurito y los suplementos parenterales de vitaminas liposolubles para el déficit de absorción de estos elementos, circunstancias que frecuentemente suceden en los casos de colestasis.[191] Aunque sin evidencia científica sólida, pueden ensayarse los corticoides si la hepatotoxicidad aparece en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad.[73] Con idéntica reserva, el ácido ursodeoxicólico ha sido utilizado con aparente beneficio y ha sido recomendado en casos de ductopenia y colestasis crónica.[24,122]

En los casos de fallo hepático fulminante el tratamiento de elección es el transplante hepático. Por lo tanto, el paciente que presente datos de encefalopatía o coagulopatía deberá ser trasladado a un centro hospitalario con programa de transplante. No existen estudios sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes transplantados

debido a HTX, los datos disponibles corresponden a la mortalidad post-transplante que es del 9,2% con una supervivencia a las 3 semanas del 90 % en los casos de intoxicación por paracetamol y del 53 % para el resto de medicamentos.[34,91] Por último, la aplicación de sistemas de soporte hepático como la diálisis con albúmina (MARS: molecular absorbent recirculating system) podría ser una alternativa de tratamiento pendiente de validar en la fase aguda o en el periodo de espera al transplante hepático.[192]

IX. PREVENCIÓN EN HEPATOTOXICIDAD

La prevención y detección de la hepatotoxicidad comienza en el periodo de precomercialización y sigue tras la salida del agente al mercado farmacéutico (Tabla XVII). Los avances en el proceso de desarrollo de los medicamentos no han conseguido reducir la incidencia de hepatotoxicidad. La razón principal es que los estudios previos a la comercialización carecen de la suficiente sensibilidad para detectar fenómenos de toxicidad hepática al realizarse sobre un número insuficiente de pacientes. Por ello, las reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas comienzan a detectarse típicamente en los dos primeros años tras su comercialización, cuando decenas de miles de pacientes han sido expuestos al medicamento.

En cuanto a las estrategias de detección de las reacciones adversas hepáticas, la monitorización de las transaminasas (ALT) séricas es una posible vía para reducir la

incidencia de HTX idiosincrásica, cuya base racional es que los casos de toxicidad subclínica y reversible son mucho más frecuentes que los de enfermedad clínicamente aparente, y que la interrupción del tratamiento en esta fase podría prevenir un evento de mayor gravedad. Sin embargo, dicha estrategia no es aplicable a fármacos que produzcan lesión hepática por un mecanismo de hipersensibilidad ya que en estos casos el período de latencia es usualmente muy breve y la progresión rápida hacia la aparición de clínica.[193]

Tabla XVII: Estrategias para prevenir la hepatotoxicidad y mejorar su predicción

1.- Fase de comercialización. Precauciones de prescripción

- No readministrar fármacos de la misma familia que el agente sospechoso (reacciones cruzadas).
- Evitar la administración conjunta de inductores o inhibidores del citocromo P450.
- Mayor precaución en pacientes susceptibes: ancianos, alcohólicos, desnutridos, HIV +.
- Introducción contralada de fármacos nuevos en el mercado, y de su disponibilidad.
- Monitorización de transaminasas durante los primeros 6 meses ante fármacos:
  a) nuevos que pertenezcan a una familia incriminada en reacciones hepatotóxicas,
  b) que presenten una estructura química novedosa, y
  c) en los que en la realización de ensayos clínicos hayan mostrado señales de potencial tóxico (0.5% pacientes con elevación de transaminasas mayor 5N).

2.- Fase de desarrollo clínico

- Conocimiento previo del curso temporal del fármaco en el organismo, con especial énfasis en las vías de eliminación.
- Factores genéticos que condicionarían alteración de su farmacocinética. Estudio fenotípico/genotípico de los polimorfismos de las vías metabólicas (CYP2D6/CYP2C19).
- "Alertas químicas", evitar grupos funcionaes reconocidos como hepatotóxicos (anillo tricíclico,anillo bromobenzeno, anillo tiofeno).
- Perfeccionamiento de los métodos de cribado de hepatotoxicidad a nivel celular. Estudios "in vivo" y modelos "in vitro" para dilucidar el papel de los metabolitos tóxicos.

De mayor importancia es la educación sanitaria y la información tanto de los profesionales encargados de la prescripción de medicamentos como de los propios pacientes, con el fin de poder aplicar el tratamiento correcto en el plazo más breve de tiempo posible tras la aparición de los primeros síntomas que en el caso de la HTX es la retirada del agente causal. En la tabla XVIII se enumeran los puntos más importantes en el reconocimiento y prevención de las RAH.

Puntos clave en el reconocimiento y prevención en Hepatotoxicidad
• No ignorar los síntomas. • Recoger una historia clínica minuciosa. • Retirar el agente sospechoso de la lesión. • Tener presente la "ley de Hy": La asociación de lesión hepatocelular e ictericia es un signo de severidad y empeora el pronóstico. • Notificar el evento.

Tabla XVIII: Puntos clave en el reconocimiento y prevención de las reacciones adversas hepáticas.[12]

La utilización de compuestos hepatoprotectores puede ser una medida importante en el futuro. Por ejemplo, la administración de silimarina mejora analítica e histológicamente las alteraciones hepáticas producidas por el tratamiento antituberculoso con rifampicina, isoniacida y piracinamida.[194]

Finalmente, los avances en el estudio de los polimorfismos genéticos y su relación con los efectos adversos hepáticos, además de contribuir a la comprensión de la

fisiopatología y los mecanismos de lesión hepática secundaria a medicamentos, podría en el futuro permitir la valoración pre-tratamiento de la susceptibilidad genética individual para el desarrollo de hepatotoxicidad con el fin de evitar efectos adversos o de disminuir su frecuencia.

Objetivos

La hepatotoxicidad es un problema de salud pública de difícil diagnóstico debido a la ausencia de pruebas o marcadores específicos, por lo que se han venido desarrollando distintos métodos de atribución de causalidad en un intento de objetivizar y mejorar la evaluación de las reacciones adversas inducidas por fármacos y otras sustancias xenobióticas. Dichos métodos se dividen en generales, creados para la valoración de todo tipo de reacciones adversas y específicos de órgano. Entre estos últimos se encuentran los sistemas desarrollados para el estudio de los casos de hepatotoxicidad.

La existencia de revistas médicas internacionales que exigen la aplicación de la escala de Naranjo (no órgano específica) en la valoración de todas las reacciones adversas a medicamentos para su publicación, ha llevado a la observación del hecho de que en reacciones de HTX la categoría de probabilidad obtenida por los autores y los revisores y entre estos últimos presenta una amplia variabilidad. Un análisis detallado de esta observación puso en entredicho la validez de la escala de Naranjo en la valoración de este tipo de eventos adversos.

Capítulo III: Objetivos

El objetivo del estudio es la evaluación de la validez y reproducibilidad de la escala de Naranjo en la valoración de una serie amplia de casos reales de enfermedad hepática secundaria a fármacos y otros compuestos ajenos al organismo incluidos en un registro de Hepatotoxicidad. Además se ha querido comparar una escala general, la escala de Naranjo y un método diagnóstico específico hepático, la escala de CIOMS/RUCAM, en la atribución de causalidad de efectos adversos hepáticos.

Material y Métodos

I. SELECCIÓN DE CASOS

Se han recogido 225 casos consecutivos de toxicidad hepática remitidos al Registro Español de Hepatopatías asociadas a medicamentos entre los años 1996 y 2004. Dicho Registro está en funcionamiento desde 1994 y es dirigido por profesionales de la Unidad de Hepatología y Farmacología Clínica del Hospital Universitario y la Facultad de Medicina de Málaga. Esta base recoge información de casos de hepatotoxicidad procedentes de unidades de hepatología y de aparato digestivo de hospitales localizados tanto en Andalucía como en otras comunidades autónomas por el denominado Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos (GEHAM).

Los datos se obtienen conforme a un protocolo estructurado con criterios uniformes e internacionalmente aceptados para el establecimiento de causalidad y de clasificación de las lesiones hepatotóxicas (páginas 87-94). Dicho protocolo consiste en un cuestionario estructurado que incluye variables demográficas y clínicas del paciente, factores de riesgo, características relacionadas con el tratamiento imputado en la reacción adversa y la enfermedad de base para la que se indica, enfermedades y

tratamientos concomitantes, curso evolutivo del episodio y hallazgos complementarios incluyendo la exclusión de otras causas de hepatopatía.

Los protocolos son remitidos al centro coordinador situados en el Hospital Universitario Virgen de La Victoria y la Facultad de Medicina de Málaga. Tras ser recibidos, los casos son nuevamente evaluados por tres expertos independientes para valorar la idoneidad de los mismos y comprobar que la información obtenida es suficiente. Los criterios de evaluación incluyen: una secuencia temporal adecuada desde la administración del fármaco hasta el inicio de los síntomas; un curso clínico no coincidente con los efectos de otra enfermedad concomitante; comprobar la ausencia de otro fármaco o terapia no farmacológica que pudieran ser responsables del cuadro; la mejoría clínica y bioquímica tras la retirada del compuesto imputado en la reacción y la existencia de casos previos de hepatotoxicidad secundaria a ese fármaco. Posteriormente se aplica la escala de causalidad de CIOMS/RUCAM y se incluyen en el registro los episodios que resultan reacciones definidas, posibles y probables. Finalmente, estos casos son introducidos en un programa informático específico de entrada de datos en Acces.

Según la cronología, los casos se consideran fiablemente relacionados con hepatotoxicidad si la sintomatología o las alteraciones de laboratorio ocurren dentro de los 15 días desde las suspensión del fármaco en el daño hepatocelular o dentro de los 30 días en casos de daño colestásico/mixto. En principio no se requiere de un tiempo específico de exposición para establecer la responsabilidad a un agente determinado, el

fármaco sospechoso podría haber sido administrado durante más de tres meses. Si se registra una exposición a varios fármacos, se considera más probablemente relacionado el último introducido o el de mayor potencial hepatotóxico. En este último caso y en situaciones donde se consume una combinación de fármacos de forma simultánea la reacción es imputada a todos los fármacos sospechosos. En el centro de coordinación las combinaciones de fármacos se reevalúan en relación al potencial de interacción farmacocinético y de interacciones dinámicas.

La exclusión de causas alternativas se realiza mediante la valoración de la ausencia de infecciones virales recientes tanto por virus hepatotropos (virus de la hepatitis A, B y C), como por otros virus como el de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el herpes virus, marcadores de autoinmunidad (ANA, AMA, Anti-LKM1, AML), marcadores metabólicos (ceruloplasmina, índice de saturación de trasnferrnia, alfa-1-antitripsina) y la realización de pruebas de imagen para descartar lesiones neoplásicas, vasculares y patología de la vía biliar (Ecografía, TAC, colangio-resonancia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópcia). También se valora si han existido episodios isquémicos, de bajo gasto cardíaco o hipotensión previos a la aparición de la lesión hepática.

Los casos en los que existe falta de información o dudas en cuanto a alguna de las características del episodio, se contacta con el centro hospitalario originario con el fin de aclarar dichas dudas. Si esto no es posible o no se obtiene información complementaria, se excluye el paciente del registro.

La búsqueda de la existencia o no de casos previos descritos se realiza mediante la revisión de la ficha técnica y el compendio de farmacología "Martindale" para cada especialidad farmacéutica sospechosa de ser responsable de la reacción con el fin de comprobar si se recogen advertencias sobre tal eventualidad.[195] Además se realiza una búsqueda bibliográfica por Internet mediante la utilización de Medline-pubmed para comprobar si existen casos previos publicados en la literatura.

De acuerdo con el "International Consensus Meeting", el daño hepático se define como la elevación de los niveles séricos de transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) o bilirrubina conjugada dos veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN); o la combinación del incremento de transaminasa glutámico oxalacética (GOT) y bilirrubina total siendo una de ellas mayor del doble del LSN.[14] La alteración hepática se clasifica en ausencia de biopsia hepática en lesión hepatocelular, colestásica y mixta, según el patrón de alteración enzimática sea principalmente de citolisis, colestasis o mixto respectivamente, tal como viene reflejado en el protocolo.[14] Se intenta así mismo establecer el mecanismo de lesión clasificando las reacciones en intrínsecas o idiosincrásicas y éstas en mecanismo inmunoalérgico o metabólico según estén presentes o no datos clínicos de hipersensibilidad como fiebre, rash, eosinofilia o trombopenia o hallazgos histológicos compatibles como granulomas o eosinófilos en la biopsia hepática.

Se define como grave un episodio de hepatotoxicidad cuando origina hospitalización prolongada, incapacidad permanente o muerte, o cuando presenta al

menos uno de los siguientes datos: ictericia, encefalopatía o actividad de protrombina <50%. La evolución fatal se refiere a los casos que derivan en transplante hepático o en la muerte del paciente. La evolución crónica es definida como la persistencia de las alteraciones analíticas más allá de 3 meses para el daño de tipo hepatocelular y 6 meses para el daño colestásico/mixto. La readministración positiva viene definida por un incremento del doble del límite superior de la normalidad de los valores de ALT (lesión hepatocelular) y FA (lesión colestásica) tras la reexposición al fármaco.

La biopsia hepática se realiza en los casos en los que el diagnóstico de hepatotoxicidad no es seguro con el fin de descartar otras causas de enfermedad hepática o con fines pronósticos (valorar la presencia de lesiones residuales o crónicas que determinen la evolución del paciente). En ésta los hallazgos patológicos se codificaron en 9 diagnósticos básicos para intentar aumentar la uniformidad entre los distintos centros. Los resultados histológicos se consideran compatibles con el diagnóstico de hepatotoxicidad si presentan necrosis centrolobulillar, lesiones mixtas, presencia de eosinófilos o granulomas y esteatosis microvesicular.

La catalogación de los compuestos imputados en los grupos farmacológicos correspondientes se realiza siguiendo las directrices de la Clasificación Anatómico-Terapéutica (ATS) recomendada por la Organización Mundial de la Salud en Europa.[196]

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

UNIDAD DE HEPATOLOGÍA

SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO
HOSPITAL UNIVERSITARIO. MÁLAGA
Teléfono : 952.134242, 951032076
E-mail :andrade@uma.es

FARMACOLOGIA CLÍNICA

HOSPITAL UNIVERSITARIO. MALAGA
Teléfono : 952 131572, 951 032058
FAX : 952.13.15.68
E-mail : lucena@uma.es

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE HEPATOPATÍAS ASOCIADAS A MEDICAMENTOS

Nº Historia Clínica …….....

Nombre, Apellidos ……...

Edad(años).....Sexo: 1. Hombre 2. Mujer
Peso (kg) .....
Tallla (cm).....
Procedencia: 1. Hospital 2. Asistencia Primaria ……
.....
Localidad: 1 Almería 2. Cádiz 3. Córdoba 4. Granada
5. Huelva 6. Jaén 7. Málaga 8. Sevilla

MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S) DE CAUSAR LA REACCIÓN (principio activo)

ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA (nombre comercial)

Dosis diaria total (mg) …….....
Intervalo (h) .....
Vía administración: 1. Oral 2. I.V. 3. I.M. 4. Sublingual
5. Rectal 6. Aerosol 7. Otros
Indicación que motivó su prescripción:
Fechas del tratamiento: desde: (día / mes/ año) .....
hasta: (día/ mes/ año) .....
Duración del tratamiento (días) .....
Dentro de este periodo ¿Cuándo apareció la reacción? …….....
¿Desapareció la reacción al suspender la medicación? 1.Sí 2.No 3.No procede
¿Reapareció al reemprender el medicamento? 1.Sí 2.No 3. No procede
Tiempo de resolución de la reacción (días)

DESCRIPCIÓN DE LA(S) REACCIÓN(ES) ADVERSA(S)
(incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio)
y signos/síntomas extrahepáticos)

Ictericia : 1. Sí 2. No Rash : 1. Sí 2. No Eosinofilia : 1. Sí 2. No

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES PRESCRITOS O POR AUTOMEDICACIÓN (excluyendo los usados para tratar la reacción adversa)

Preparado	Dosis diaria	Vía	Indicación		Duración
_____	_____	_____	_____	desde	.....
				hasta	.....
_____	_____	_____	_____	desde	.....
				hasta	.....
_____	_____	_____	_____	desde	.....
				hasta	.....
_____	_____	_____	_____	desde	.....
				hasta	.....
_____	_____	_____	_____	desde	.....
				hasta	.....

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (alergias, embarazo ...)

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (ECG, TAC, colangiografía, etc..)

BIOPSIA (descripción y fecha de su realización)

DESENLACE DE LA REACCIÓN (señale lo que proceda)

Resolución espontánea .....

Requirió tratamiento .....

Persistencia de la reacción adversa .....

Necesidad de hospitalización .....

Necesidad de prolongar hospitalización previa .....

Incapacidad permanente o significativa .....

Recuperación .....

La vida del paciente ha estado en peligro .....

Fallecimiento .....

Otros datos de interés sobre el desenlace

Médico notificador .....

Fecha .....

Firma .....

Teléfono contacto .....

Fax /e-mail .....

	ANTES (fecha)	INICIAL (fecha)	EVOLUCION (fecha)	EVOLUCION (fecha)	AL ALTA (fecha)
DATOS BIOQUIMICOS					
Glucosa					
Urea					
Creatinina					
Proteínas totales					
Albúmina					
alfa-1 (g/L)					
alfa-2					
Beta					
Gammaglobulinas					
Bilirrubina total					
Bilirrubina directa					
AST (rango)					
ALT (rango)					
GGT (rango)					
F.Alcalina (rango)					
Hierro					
Transferrina					
Cobre					
Ceruloplasmina					
Inmunoglobulina M					
Inmunoglobulina G					
Inmunoglobulina A					
HEMOGRAMA					
Hematies					
Hemoglobina					
Hematocrito					
VCM					
VSG					
Plaquetas					
Actividad protrombina					
Leucocitos					
PMN					
Linfocitos					
Monocitos					
Eosinófilos					
Basófilos					

	INICIALES (fecha)	EVOLUCION (fecha)	ALTA (fecha)
MARCADORES			
IgM anti HVA			
HBsAg			
Anti HBc			
Anti HCV : ELISA			
Anti HCV : RIBA			
Anti HCV : PCR			
Anti HEV			
CMV Ig M			
VEB Ig M			
Otros			
AUTOANTICUERPOS			
ANA			
AML			
AMA			
Anti LKM-1			
Factor reumatoide			
Celulas LE			

INGESTA ALCOHOL

BEBIDA,
TIPO:.....
CANTIDAD (conversión del volumen de bebida en gramos)[197]

- caña cerveza ... (200 cc) = 5.12 gr. alcohol
- tubo cerveza ... (300 cc) = 7.7 gr. "
- quinto cerveza . (200 cc) = 5.12 gr. "
- tercio cerveza .. (330 cc) = 8.5 gr. "
- vaso de vino.... (200 cc) = 14.4 gr. "
- vasito de vino... (100 cc) = 7.2 gr. "
- copa de licor.... (45 cc) = 12.6 gr. "

DURACION (meses).....

EXCLUSION DE OTRAS CAUSAS

1) **Infecciones víricas:**
   - Hepatitis A, B, C.
   - SIDA.
   - Mononucleosis infecciosa.
   - Otras.

2) **Infecciones bacterianas:**
   - Sepsis.

3) **Parasitosis.**

4) **Enfermedades hepáticas:**
   - Antecedentes de hepatitis tóxicas.

   - Enfermedades sistémicas que alteran la función hepática:
     - ✓ Enfermedad Inflamatoria Inestinal.
     - ✓ Artritis Reumatoide.
     - ✓ Otras enfermedades autoinmunes: SLE y Poliarteritis nodossa.
     - ✓ Linfoma.
     - ✓ Insuficiencia cardiaca.
     - ✓ Disfunción tiroidea.
     - ✓ Traumatismo severo con múltiples transfusiones.
     - ✓ Hipotensión aguda.
     - ✓ Otras enfermedades hepáticas, infiltrado difuso por neoplasia, granulomatoso.

5) **Antecedentes de intervenciones quirúrgicas:**
   - Anestesia.

6) **Antecedentes de exploraciones radiológicas: pielografía, angiografía, etc.**

7) **Enfermedades neoplásicas (Hodgkin).**

8) **Embarazo.**

9) **Tatuajes.**

10) **Transfusiones.**

11) **Tóxicos:**
   - Tóxicos laborales.
   - Drogadicción.
   - Hábito alcohólico.

TERMINOLOGÍA DE REACCIONES ADVERSAS HEPÁTICAS SEGÚN LAS ANORMALIDADES DETECTADAS EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO[14]

---

1) DAÑO HEPÁTICO

Si hay aumento superior a 2N en ALT

ó un aumento superior a 2N en BC

ó un aumento superior a 2N en: AST,y FA, y BT.

2) DAÑO HEPATOCELULAR

Si hay un aumento superior a 2N en ALT

ó si R es mayor o igual a 5

3) DAÑO HEPÁTICO COLESTÁSICO

Si hay un aumento superior a 2N en FA,

o si R es menor o igual a 2.

4) DAÑO HEPÁTICO MIXTO

Si hay un aumento superior a 2N en ALT y en FA

y R es superior a 2 e inferior a 5

N = Límite superior del valor normal.
ALT = alanin-aminotransferasa o glutámico-pirúvico transaminasa (SGPT)
AST = aspartato-aminotransferasa o glutámico-oxalacético transaminasa (SGOT)
BC = Bilirrubina conjugada
FA = Fosfatasa alcalina
BT = Bilirrubina total
R = relación actividad sérica de ALT / actividad sérica de FA.

Clasificación anatomopatológica de las descripciones de las biopsias hepáticas en pacientes con una sospecha de hepatotoxicidad por medicamentos.

CODIGO	DESCRIPCION
1	NECROSIS HEPATOCELULAR
11	NECROSIS FOCAL
12	NECROSIS EN PUENTE
13	NECROSIS ZONAL
14	NECROSIS MASIVA
2	ESTEATOSIS HEPÁTICA
21	CAMBIOS ESTEATÓSICOS AGUDOS
22	ESTEATOHEPATITIS
3	REACCIÓN GRANULOMATOSA
4	COLESTASIS AGUDA
41	COLESTASIS SIN HEPATITIS
42	COLESTASIS CON HEPATITIS
43	COLESTASIS CON LESIÓN DE DUCTUS
5	COLESTASIS CRÓNICA
51	COLESTASIS PROLONGADA
52	DUCTOPENIA ("VANISHING BILE DUCT")
53	COLANGITIS ESCLEROSANTE
6	HEPATITIS CRÓNICA
61	HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA
62	FIBROSIS Y CIRROSIS HEPATICA
7	ALTERACIONES VASCULARES
71	DILATACIÓN SINUSOIDAL Y PELIOSIS
72	HIPERTENSIÓN PORTAL NO CIRROTICA
73	OBSTRUCCIÓN AL FLUJO VENOSO
74	OTROS
8	TUMORES HEPÁTICOS
81	ADENOMA HEPATOCELULAR
82	CARCINOMA HEPATOCELULAR
83	OTROS CARCINOMAS
84	ANGIOSARCOMA
9	CAMBIOS INESPECÍFICOS

II. SISTEMA DE PUNTUACIÓN

La valoración de causalidad se realizó mediante la aplicación de dos métodos de diagnóstico de reacciones adversas medicamentosas distintos: la escala de Naranjo (tabla X) y la escala de CIOMS/RUCAM (tabla XIII) La aplicación de ambos sistemas se realizó en todos los casos remitidos al Registro de Hepatopatías asociadas a medicamentos en el periodo de tiempo reflejado previamente (n 225) por dos observadores independientes y con distinto entrenamiento previo, ya que el observador I era médico general dedicado a la investigación y el observador II era médico especialista de aparato digestivo. En los casos que tenían más de un medicamento sospechoso se realizó una valoración independiente para cada fármaco imputado.

Las categorías de probabilidad de ambas escalas son distintas dado que el método de CIOMS tiene una categoría extra, por lo tanto, en dicha escala se han unido la categoría de improbable y la de excluido con el fin de poder equiparar los resultados de ambos métodos.

NARANJO	CIOMS/RUCAM
Definido	Definido
Probable	Probable
Posible	Posible
Improbable	Improbable Excluido

III. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El mayor requerimiento de un test diagnóstico es la validez, es decir, que el método utilizado refleje de forma veraz el fenómeno en estudio. Para establecer dicha validez es necesario compararlo con un "gold standard". Dado que no existe una prueba de referencia para la medición de los efectos adversos a fármacos, se utilizó la escala de CIOMS como estándar externo. Por lo tanto, la evaluación de validez de la escala de Naranjo se realizó comparando los resultados derivados de la aplicación de dicho método con los derivados de la escala de CIOMS reflejados en una tabla 2x2. Para ello se dividieron los resultados de ambas escalas en Definido/Probable considerado como resultado positivo y Posible/Excluido como resultado negativo con el fin de obtener una prueba dicotómica. Los puntos de corte fueron distintos, 6 puntos en la escala de CIOMS y 5 puntos en la de Naranjo para poder equiparar los resultados.

	Test diagnóstico:Naranjo	
	Resultado + Naranjo ≥ 5 Definido/Probable	**Resultado -** Naranjo < 5 Posible/Improbable
Enfermo CIOMS ≥6 Definido/Probable	VP	FN
Sano CIOMS <6 Posible/Improbable	FP	VN

VP: Verdadero positivo; VN: Verdadero negativo; FP: falso positivo; FN: Falso negativo.

Dicho análisis permitió el cálculo de las propiedades intrínsecas de la escala de Naranjo (sensibilidad y especificidad) y de propiedades dependientes de la prevalencia de la enfermedad (valor predictivo positivo y negativo).[198]

Sensibilidad (S): Probabilidad de resultar positivo para la prueba bajo la condición de estar enfermo, es decir diagnosticar un episodio de hepatotoxicidad cuando realmente lo es. (Capacidad de captación de la prueba).

$$\mathbf{S = \frac{VP}{VP + FN}}$$

Especificidad (E): Probabilidad de resultar negativo para la prueba bajo la condición de estar sano, es decir descartar el diagnóstico de hepatotoxicidad cuando no lo es. (Capacidad de discriminación de la prueba).

$$\mathbf{E = \frac{VN}{VN + FP}}$$

Valor predictivo positivo (VPP): Probabilidad de que un individuo que resulta positivo a la prueba esté enfermo.

$$\mathbf{VPP = \frac{VP}{VP + FP}}$$

Valor predictivo negativo (VPN): Probabilidad de que un individuo que resulta negativo para la prueba esté sano.

$$\mathbf{VPN = \frac{VN}{VN + FN}}$$

La reproducibilidad es la capacidad de una prueba diagnóstica para producir resultados consistentes cuando se repite en las mismas condiciones y se interpreta sin conocer los resultados previos. La concordancia interobservador se refiere a la consistencia entre dos observadores distintos cuando evalúan una misma medida en un mismo individuo. Por último, la concordancia entre métodos de medición, estudia hasta qué punto los resultados obtenidos con ambos instrumentos son equivalentes.

En primer lugar, se calculó la correlación entre los resultados numéricos (variables cuantitativas) de cada escala entre los observadores mediante la utilización del Coeficiente de Correlación de Pearson (r). Dicho test estadístico no se pudo aplicar a la correlación entre métodos diagnósticos debido a que los resultados numéricos de los mismos son diferentes y por lo tanto no comparables.

Los niveles de concordancia de las categorías de probabilidad entre ambos métodos diagnósticos y entre observadores se valoraron mediante el cálculo de los valores de Kappa ponderado, es decir, el índice de acuerdo corregido por azar para variables cualitativas más utilizado en los análisis de concordancia. El sistema kappa mide en qué medida están de acuerdo o difieren dos observadores independientes o dos métodos diferentes en la clasificación de unos resultados más allá del esperado por efecto del azar arrojando un coeficiente que puede fluctuar entre 0 (acuerdo por azar) y 1 (acuerdo perfecto). Para ello incorpora en su fórmula una corrección que excluye la concordancia debida exclusivamente al azar relacionada con las distribuciones

marginales. La principal ventaja de este método es que permite la posibilidad de cuantificar los diferentes grados de desacuerdo. El kappa con pesos o ponderado, cuantifica la importancia relativa entre los desacuerdos asignando unos pesos para cada discrepancia. Empleamos un sistema de ponderación cuadrática que da más peso a las discrepancias mayores entre los evaluadores. Los valores de kappa se interpretaron siguiendo los criterios de Landis y Koch como sigue: 0=escaso; 0,10-0,20=leve; 0,21-0,40=regular, 0,41-0,60=moderado, 0,61-0,80=considerable o fuerte y 0,81-1=alto.[199-201]

Por último, para la valoración de la significación estadística de las diferencias entre distintos kappa se utilizó el Test Z que incluye en su fórmula los resultados de dos kappa ponderados y sus desviaciones estándar, por lo que se ha utilizado los resultados de los kappa ponderados lineales. El resultado de Z es estadísticamente significativo ($p< 0.05$) si el valor supera 1. 96.[165,202]

$$\mathbf{Z= (K_{w1} - K_{w2})/\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}}$$

Donde K_{w1} y k_{w2} son los resultados del test estadístico kappa para los observadores 1 y 2 respectivamente y σ_1 y σ_2 son las desviaciones estándar derivadas de cada una de ellas.

IV. **SOFTWARE**

La base de datos en la que se ha recopilado y analizado la información ha sido creada usando el gestor de base de datos Access integrado en Office 2000 Microsoft, del cual el departamento de Farmacología posee una licencia de uso individual.

El manejo de los datos y el análisis estadístico se realizó mediante el sistema SPSS (14.0) (SPSS, Illinois, USA) para el sistema windows, del cual la Universidad de Málaga tiente una licencia de Campus.

Resultados

Se analizaron 225 casos de hepatotoxicidad remitidos de forma consecutiva al Registro Español de Hepatopatías asociadas a medicamentos con base en Málaga entre los años 1996 y 2004. Los casos considerados como episodios de hepatotoxicidad fueron 193 dado que 32 casos de los 225 remitidos al registro para su valoración fueron desestimados y no fueron finalmente incluidos en el mismo por no cumplir los criterios necesarios, sin embargo sí se utilizaron en el presente estudio como grupo control. Las causas de exclusión fueron las siguientes: el incumplimiento de los criterios de temporalidad tanto en el inicio de la reacción como en la evolución en 7 casos, la falta de información en dos pacientes y la presencia de otras causas alternativas de lesión hepática sugestivas de haber producido la reacción (cirrosis biliar primaria-3 casos; colangiocarcinoma-3 casos; esteatosis hepática-3 casos; colecistopatía, hepatitis viral y hepatitis autoinmune en dos casos cada uno; coledocolitiasis, hipotiroidismo, shock séptico, enfermedad de Wilson, hepatopatía etílica, hepatitis isquémica, rabdomiolisis y un caso de hígado de extasis).

De los 193 pacientes incluidos en el Registro, 24 tenían dos medicamentos sospechosos de haber producido la reacción, por lo que se consideró la existencia de

217 eventos y fármacos. En total se generaron un total de 249 eventos o valoraciones finales tal y como se describe en la figura 7.

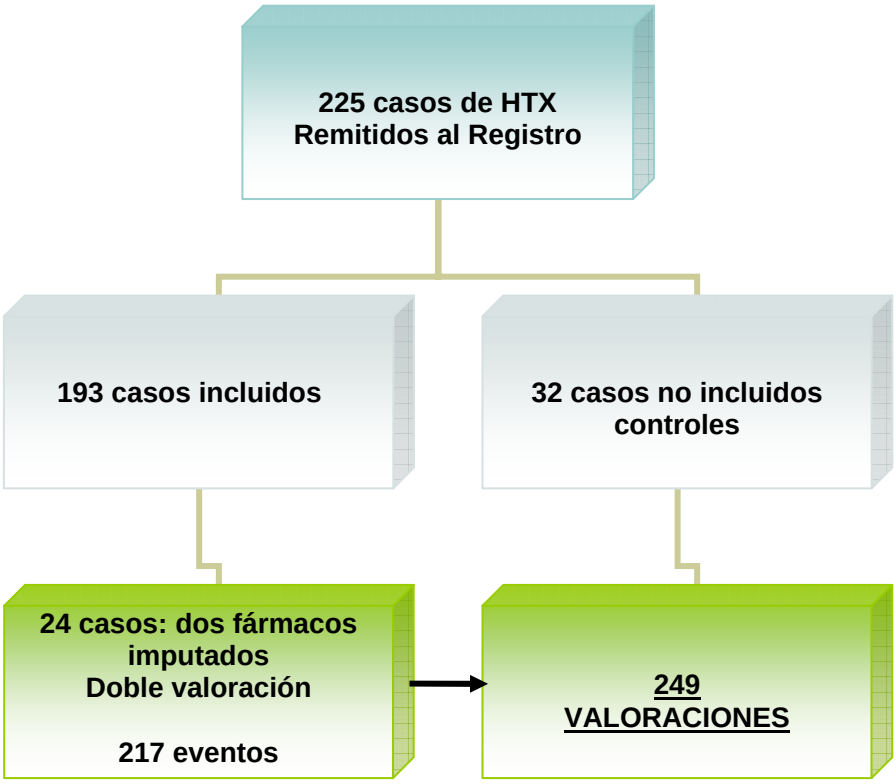


Figura 7: Descripción de los casos remitidos al Registro de Hepatotoxicidad.

Varios de los casos incluidos en el presente estudio habían sido previamente publicados en revistas científicas bien como casos clínicos aislados, bien como series de casos.[113, 203-209]

En las tablas XIX y XX se describen las principales características clínicas y demográficas de los casos del Registro de hepatotoxicidad incluidos en el estudio. La edad media fue de 53 ± 18 años (rango 13-87 años) y no se apreciaron diferencias

significativas en cuanto al sexo, 102 eran hombres (53%) y 91 mujeres (47%). El periodo de latencia medio entre el comienzo del tratamiento y la aparición de la enfermedad fue de 17± 13 días (rango de 6-168 días) con una duración media del evento de 108±271 días. En cuanto a los datos de laboratorio, la bilirrubina total media al inicio del cuadro fue de 8,25 mg/dl (0,10-38,5 mg/dl), la alanino aminotransferasa estaba aumentada 19,49 veces sobre el límite superior a la normalidad (0,6-98,84) y la fosfatasa alcalina estaba elevada en una media de 2,19 veces el límite superior a la normalidad (0,29-32,69).

Características clínicas de los pacientes del estudio	
Edad media	53 +/-18 años
Sexo	53 % hombres
Periodo de latencia	103 días
Duración del evento	108 +/- 271 días
Mecanismo	
❖ Intrínseco	3%
❖ Idiosincrásico	97%
❖ Datos hipersensibilidad	21%
Tipo de lesión	
❖ Hepatocelular	59%
❖ Colestasis	19%
❖ Mixto	22%
Readministración positiva	7% (14 pacientes)
Evolución fatal	
❖ Exitus	4% (7 pacientes)
❖ Transplante hepático	2% (4 pacientes)
Evolución cronicidad	3% (6 pacientes)
ALT media al inicio	19,49 (xLSN)
FA media al inicio	2,19 (xLSN)
Bilirrubina total al inicio	8,24 mg/dl

Tabla XIX: Características clínicas principales de los pacientes del estudio incluidos en el Registro Español de hepatotoxicidad.

Ocho pacientes de la serie presentaban infección basal crónica por el virus de la Hepatitis C, uno de los cuales estaba coinfectado por el virus de la inmunodeficiencia humana y tres casos eran portadores inactivos del virus de la hepatitis B.

Tabla XX: Datos demográficos, fármacos imputados y características clínicas principales de los pacientes del estudio incluidos en el registro de Hepatopatías asociadas a medicamentos.

Sexo Edad	Compuesto	Latencia (días)	Duración (días)	Br (mg/dl)	ALT (LSN)	FA (LSN)	Comentarios
F/32	RIP+INH+PIZ	6	7	4.1	17.95	0.73	Alergia a Rifampicina.
F/21	Etinilestradiol	243	183	37	0.6	2.44	Biopsia hepática compatible.
M/40	Organofosforados	2425	2425	0.5	3.05	0.93	Microgranulomas en biopsia hepática.
M/13	Famotidina	60	32	18.1	31.98	2.46	
M/65	Ebrotidina	112	123	15.1	21	1.31	Biopsia hepática compatible.
M/59	Ebrotidina+Piroxican	12	4	6.23	10.55	1.36	Cambios inespecíficos en la biopsia.
F/37	Paracetamol	0	1	0.9	2.35	0.29	Infección VHC subyacente.
F/46	Irbesartan	234	274	3.37	44.35	1.44	Biopsia hepática compatible.Reexposición.
M/62	Ebrotidina	24	72	12.7	62.8	1.52	Biopsia hepática compatible.
F/75	Tetrabamato[203]	732	730	0.32	2.85	0.52	
F/63	Gemfibrocil	21	16	6.66	11.65	11.13	Colestasis crónica.
M/52	Azatioprina	8	14	7.5	2.15	7.05	
M/83	Ibuprofeno	15	32	5.14	4.98	1.28	
F/27	Amoxicilina	5	5	1.64	23.28	1.17	20 semanas de gestación.
F/61	Amoxi-clavulanico	10	8		7.5	5.1	
F/46	Paroxetina	25	32		95.88	1.56	
F/78	Tiamazol	30	43	17.9	2.45	3.6	
M/51	Ciprofloxacino	7	8	2.11	8.75	2.07	
M/79	Flutamida	300	305		2.8	3.56	Exitus.
M/79	Isoniazida	39	40		7.1	01	Exitus.Cirrosis VHC subyacente.
F/62	RIP+INH	2	9	3.5	26.58	1.73	Fallo hepático agudo.
M/68	Trovafloxacino[204]	30	8		64.95	1.89	Biopsia hepática compatible.
F/59	Amoxi-clavulanico	4	8	3.5	21.28	1.88	
M/52	RIP+INH+PIZ	60	62	5.6	56.75	0.95	Tuberculosis renal.
M/77	Ibuprofeno	4	5		8.25	3.54	
M/38	Captopril	24	24	28.1	13.43	4.97	Datos de hipersensibilidad.

Edad Sexo	Compuesto	Latencia (días)	Duración (días)	Br (mg/dl)	ALT (LSN)	FA (LSN)	Comentarios
F/73	RIP+INH+PIZ	40	43		5.58	1.03	
F/79	Clometiazol[205]	21	32		51.68	1.82	Exitus. AP:Necrosis severa. Etilismo.
M/22	Amoxi-clavulanico	5	15	1.6	64.97	1.07	
M/68	Roxitromicina	20	11	5.6	21.68	32.69	Cronificación. Biopsia compatible.
F/63	Carbamazepina	21	30	3.5	18.72	4.94	
M/63	Amoxicilina	30	9		57.95	1	Biopsia hepática compatible.
F/45	AAS	465	472	2.95	27.45	0.78	
F/49	Isoniazida	46	46	2.8	46.83	1.07	
M/74	Enalapril	33	33		02	3.63	
F/38	Paroxetina	1096	1096	38.5	51.53	1.16	Biopsia hepática compatible. AntiLKM1+.
F/63	Nimesulida[206]	210	261	33.9	3.58	3.93	Anemia hemolítica. THO. Biopsia compatible. Publicado.
F/73	Verapamilo	6	13	06	6.45	2.74	
M/48	Fenofibrato	87	89	1.1	3.28	0.6	
F/27	Estradiol	190	195	0.6	5.08	1.12	Reexposición. Esteatosis en biopsia.
M/39	Itraconazol	12	10	15.9	53.18	0.78	
F/71	Sulfametizol	4	11	8.8	9.65	1.16	Portador inactivo VHB. AutoAcs
M/76	Diclofenac	25	36	9.9	43.8	1.35	
M/62	Leflunomida	74	74	6.5	27.8	1.58	Eosinofilia. Portador inactivo VHB.
M/50	Amlopidina	80	93	0.6	2.65	0.46	Infección VHC subyacente.
M/77	Clopidogrel	253	258	10.4	19.65	1.84	
M/25	Interferon	6	7	1.8	27.83	0.89	Reexposición. Melanoma.
M/50	Pravastatina	200	540		1.95	1.34	
F/56	Amoxi-clavulanico	63	32	8.3	10.43	2.33	Ductupenia en biopsia.
F/56	Amoxi-clavulanico	38	29	6.74	11.3	2.52	Biopsia hepática compatible
F/30	Estradiol combinación	200	227	13.56	57.33	1.12	
F/44	Olanzapina+Zolpidem	400	397	0.43	1.55	1.5	
F/57	Fluvoxamina	150	175		3.7	0.36	
M/57	Ibuprofeno	50	31		30.36	1.13	Infección VHC subyacente.
M/25	Paracetamol	0	1	2	5	0.96	
F/43	Risperidona	16	21	0.37	3.13	0.43	

Edad Sexo	Compuesto	Latencia (días)	Duración (días)	Br (mg/dl)	ALT (LSN)	FA (LSN)	Comentarios
M/54	Omeprazol	3	6	6.11	18	1.09	Hepatitis crónica colestásica.
F/46	Propafenona	0	2	3.45	38.95	0.98	Reexposición. Signos de hipersensibilidad.
M/44	Citalopram[207]	62	62	0.94	18.94	0.79	Publicado.
M/73	Midecamicina+Ciproflox	33	8	14	85.47	2.02	
M/70	Tetrabamato[203]	485	994	0.57	4.2	0.57	Hipotiroidismo en ttº. Publicado.
M/65	Amoxi-clavulanico	5	7	5.3	8.95	3.12	
F/42	Tetrabamato[203]	116	116	11.63	25.78	1.63	Publicado.
F/55	Sertralina+Amox-clavulanico	40	77	1.11	21.43	1.98	
M/70	Amoxi-clavulanico	45	6	20.58	5.65	2.87	Eosinofilia. Biopsia hepática compatible.
F/51	Bentazepam	20	134	9.3	48.3	1.24	
F/18	Flutamida	300	305	26.9	51.4	1.88	Coagulopatía.
M/64	Flutamida	150	151	24.2	15.38	3.09	
F/70	Amoxi-clav+Diclofenac	7	16	16.65	1.23	3.54	Eosinofilia.
F/15	Flutamida	240	216	0.5	3.45	0.81	
M/67	Ketorolaco	70	106	3.5	8.58	8.13	
F/48	Zolmitriptan	7	1	4.34	19.3	2.21	
M/64	Cinitaprida	76	76	0.56	7.5	1.58	
M/60	Atenolol	1432	1432	3.24	1.18	3.12	
F/27	Camellia sinensis[208]	5	17	11.4	83.54	1.67	Publicado.
F/65	Amoxi-clavul+Carbamazepina	7	21	36.9	5.92	9.68	Colestasis centrozonal en biopsia.
F/59	Nimesulida	550	550	0.75	0.98	1.53	Eosinofilia
F/58	Amoxi-clavulanico	5	5	7.6	14.17	4.65	
M/17	Amoxi-clavulanico	35	8	3.57	11.39	3.15	Eosinofilia
F/30	Amoxi-clavulanico	8	8	1.2	37.22	1	
F/49	Paroxetina	19	19	0.2	3.49	4.45	Biopsia hepática compatible.
M/71	Pirazinamida	5	16	0.66	13.08	1.08	Exitus. Reexposición.
M/43	Ibuprofeno	25	37	2.8	2.3	1	
M/79	Diltiazem	75	93	0.6	2.73	0.5	Eosinofilia.
F/51	Amoxi-clavulanico	25	2	0.37	3.7	0.96	
M/53	Paracetamol+claritromicina	8	5	0.4	3.58	1.07	Etilismo.

Edad Sexo	Compuesto	Latencia (días)	Duración (días)	Br (mg/dl)	ALT (LSN)	FA (LSN)	Comentarios
F/49	Amitriptilina	82	82	0.6	5.95	0.8	
M/28	Paracetamol	0	1	3.72	29.42	2.88	THO.
M/56	Ticlopidina	25	29	7.69	11.28	1.61	
F/71	Amox-clavu+Ibuprofeno	6	9	7.8	1.69	1.11	Eosinofilia. Biopsia hepática compatible.
M/18	Extasis	0		35.9	35.4	1.38	FHF. THO. Biopsia: Cirrosis y colestasis.
F/73	Telmisartan+Rofecoxib	93	118	0.98	4.45	14.19	Eosinofilia.
M/78	Clopidogrel	33	33	5.67	6.98	1.53	Exitus por causas no hepáticas.
M/50	Amox-clavulanico	30	7	2.1	7.24	1.4	
M/72	Cloxacilina	9	9	14.9	4.12	4.69	
F/56	Montelukast	15	15	7.4	41.34	1.62	
F/37	Ciprofloxacina	10	10		21.22	1.87	
F/68	Amoxi-clavulanico	2	3	5.2	4.83	1.77	
M/66	Piroxicam	15	42		13.36	1.92	Infección VHC subyacente.
M/43	Ibuprofeno+Metronidazol+espiramic	12	8	3.39	8.19	1.32	Cambios inespecíficos en biopsia.
F/64	Amoxi-clavulanico	22	14	10.6	2.78	1.87	Biopsia hepática compatible.
M/68	Amoxi-clavulanico	18	11	14.8	9.45	1.84	Biopsia hepática compatible.
M/57	Bentazepam	20	22	0.96	16.46	0.65	
F/67	Repaglinida+Metformina	8	20	0.38	01	3.84	Eosinofilia
F/67	Ciclobenzaprina	750	780		5.13	2.3	
F/37	Metotrexate	180	183	0.44	5.34	0.6	Portador inactivo de VHB.
M/80	Amoxi-clavulanico	11	8	10.3	3.08	3.38	
M/82	Amoxi-clavulanico	18	4	1.37	4.45	1.77	
M/63	Amoxi-clavulanico	33	23	9.5	57.95	0.43	Biopsia hepática compatible.
F/62	Amoxi-clavulanico	5	8	12.39	21.28	1.88	
F/83	Amoxi-clavulanico	29	9	9.45	8.43	7.86	Reexposición.
F/80	Diclofenaco	171	171	4.9	37.9	1.92	
F/25	Azitromicina	4	4	3.1	14.23	0.63	
M/52	Amox-clavulanic+Naproxeno	12	6	7.54	4.64	3	
M/31	Cefaclor+Naproxeno	3	3	04	3.33	1.54	

Edad Sexo	Compuesto	Latencia (días)	Duración (días)	Br (mg/dl)	ALT (LSN)	FA (LSN)	Comentarios
M/75	Estramustina	0	12	15.16	2.73	4.22	
F/19	Paracetamol	0	1	01	3.33	1.15	
F/78	Eritromicina	5	5	7.87	10.7	2.76	Datos de hipersensibilidad (rash).
F/31	Paroxetina	19	185	0.1	5.46	0.6	
F/66	Cefuroxima	13	13	0.3	6.19	0.77	Eosinofilia
M/38	Cefuroxima	10	10	3.6	3.5	2.6	
F/63	Amitriptilina	4	31	1.02	10.71	1.19	
M/75	Cloxacilina	7	7	15.68	2.41	2.98	
M/81	Clopidogrel	2	16	2.4	3.48	0.9	
M/43	Simvastatina	63	65	26	15.9	1	
F/42	Carbimide calcium+Venlaxamina[209]	78	65	11.75	17.39	1.4	FHF. MARS. Exitus.Etilismo.
M/29	Claritromicina+Amoxicilina	30	10		21.73	1.01	
F/26	Camellia sinensis	121	121	16.6	46.4	1.14	Reexposición. Biopsia hepática compatible.
F/44	Cascara sagrada	63	63	7.15	56.15	0.84	
F/51	Olanzapina	20	25	0.26	2.69	2.19	
M/48	Disulfiram	36	40	23.68	35.78	1.49	Biopsia hepática compatible.
F/39	Bosentan	31	31	3.12	23.75	0.93	Hepatitis autoinmune dosis dependiente.
M/36	RIP+INH+PIZ	17	22	11.6	86.38	1.34	
M/30	Ibuprofeno	66	66	13	9.03	2.19	
M/78	Flutamida	75	93	20.9	10.16	0.62	
F/69	Lovastatina	25	32	6.11	27.35	1.56	Biopsia hepática compatible.
M/23	Minociclina	2	3	0.56	3.3	0.43	
M/41	Isoniazida	26	32	6.5	62.37	1.74	
M/16	Amoxi-clavulanico	14	15	1.4	14.58	1.83	Elevación IgE. Reexposición. Citopenia.
M/33	Dextropropoxifeno.	11	10	4.8	13.93	1.57	
M/22	Amox-clavulanico	10	8	32.58	13.7	0.96	
M/48	Amiodarona	3	4	2.52	73.75	0.99	Reexposición.
F/24	Ac valproico	1	23	5.2	60.49	0.45	Reexposición. Biopsia hepática compatible.
F/48	Fenofibrato	15	40	01	4.4	0.65	
M/44	Diclofenac	30	29	0.76	3.8	0.54	LES

Edad Sexo	Compuesto	Latencia (días)	Duración (días)	Br (mg/dl)	ALT (LSN)	FA (LSN)	Comentarios
M/35	Amox-clavulanico	5	8	9.35	33.39	1.39	
M/62	Amox-clavulanico	20	32	20.23	12.11	4.56	
F/38	Ketoconazol	5	7	06	4.02	1.52	
F/44	Tamoxifeno	330	335	1.89	2.6	0.73	Esteatosis/colestasis. Reexposición. HTP.
M/72	Carbamazepina	16	27	0.2	12.95	1.5	
M/68	Clorpromazina+Fluconazol	7	15	17.53	8.8	2.45	
M/48	Azitromicina	10	15	6.66	51.5	3	Reexposición positiva.
M/72	Amox-clavulanico	10	7	18.61	2.43	0.88	
M/42	Tiamazol	20	34	5.1	3.5	2.9	
M/78	Flutamida	75	75	13.02	98.84	2	
F/-	Mirtazapina	40	40	6.78	12.53	1.68	
M/60	Atorvastatina+Alopurinol	826	826	4.6	32.6	2.42	Biopsia hepática compatible. HTP.
M/22	Eritromicina	2	2	2.5	21.08	1.03	
F/61	Fluvastatina	1	1	4.23	4.17	1	
M/25	Retinol	25	25	15.21	38.35	1.98	FHA, evolución cirrógena. THO.
F/60	Fenofibrato+Raloxifeno[210]	14	15	11.07	6.69	1.67	Biopsia. Toxicodermia 2ª fenofibrato.
F/39	Diazepam	74	71	5.49	88	1.38	
F/73	Ac valproico+Fenitoina	4	5	7.49	13.6	9.5	
F/74	Alopurinol	2	2	12	4.5	3.68	
F/35	Tiamazol	31	31	6.28	1.88	2.62	
M/34	Estanozolol	300	274	11.36	7.5	1.38	
F/23	Etinilestradiol	1312	1372		10.98	0.97	
F/41	Ibuprofeno	7	3	1.73	13.63	1.88	
M/70	Trandolapril+Doxazosina	59	62	16.93	7.39	5.81	Infección por VHC y cáncer de colon.
F/69	Ebrotidina	366	366	18.5	13.96	2.27	Cirrosis en biopsia. Datos HS. AML+.
M/69	Claritromicina+Ciprofloxacino	30	16	17	13.07	3.47	
F/83	Amox-clavulanico	8	7	0.82	5.19	0.43	Biopsia hepática compatible
M/35	Indometacina+Amitriptilina	216	216	1.8	21	0.78	Biopsia hepática compatible
M/73	Flutamida	62	62	1.11	29.91	0.82	
M/60	Clopidogrel+Atorvastatina	126	129	6.92	47.95	2.52	

Edad Sexo	Compuesto	Latencia (días)	Duración (días)	Br (mg/dl)	ALT (LSN)	FA (LSN)	Comentarios
M/66	Amox-clavulanico	9	4	7.61	11.6	1.53	
M/63	Flutamida	135	147	4.6	35.56	2.28	
F/52	Fitosoja	23	31	0.53	3.21	0.53	
M/79	Ciproterona	78	77	15.64	8.67	0.58	HTX previa 2ª flutamida.
F/48	Estradiol, combinación	34	22	12.7	3.7	1.1	Infección VHC subyacente.
F/36	Cascara sagrada	25	17	14.2	54.43	0.58	Infección VHC y VIH subyacente.
M/28	Amox-clavulanico	7	8	6.8	12.48	2.23	
F/74	Amox-clavulanico	8	6	0.4	3.96	0.9	
F/28	Fenitoina	15	31		3.67	1.02	
M/74	Metformina	96	96	18.4	18	0.95	Biopsia hepática compatible
M/74	RIP+INH+PIZ	15	43	9.1	58.23	0.34	
F/60	Amox-clavulanico	15	37	4.8	03	1.44	
F/71	Amiodarona	45	93	1.2	1.97	1.03	Exitus. Biopsia hepática compatible
M/69	Amox-clavulanic+Diclofenac	21	30	25	3.26	1.37	Biopsia hepática compatible.
M/54	Amoxicilina	20	10	15.9	2.45	5.38	Reexposición.Biopsia hepática compatible.
F/87	Amox-clavulanico	15					
M/48	Fluvastatina	1	1	11	4.89	2.46	Reexposición.Colestasis en biopsia.
M/76	Gentamicina	24	9	19.67	50.22	2.23	

Los resultados bioquímicos (bilirrubina total, alanino aminotransferasa y fosfatasa alcalina) son los obtenidos al inicio del cuadro. Los datos de hipersensibilidad se refieren a la aparición de fiebre, exantema, eosinofilia, citopenia y la presencia de eosinófilos o granulomas en el análisis anatomo-patológico. La biopsia hepática compatible con hepatotoxicidad hace referencia a los siguientes hallazgos: necrosis centrolobulillar, lesiones mixtas, presencia de eosinófilos o granulomas y esteatosis microvesicular.

Abreviaturas: ALT: alanino aminotransferasa; AML: Anticuerpos anti músculo liso; Anti-LKM1: anticuerpos antimicrosomas de hígado y riñón tipo 1; AP: anatomía patológica; Br: bilirrubina total; F: femenino; FA: fosfatasa alcalina; FHA: Fallo hepático agudo; HS: Hipersensibilidad; HTP: Hipertensión portal; HTX: Hepatotoxicidad; M:Femenino; LES: Lupus eritematoso sistémico; LSN: límite superior a la normalidad; MARS: Molecular absorbent recirculating system; RIP+INH+PIR: Rifampicina, isoniacida y piracinamida; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; THO: transplante hepático ortotópico

El tipo de daño hepatocelular fue el más frecuente con un 59 % de los casos de HTX procedentes del registro, un 19 % correspondía a daño colestásico y un 22 % era de tipo mixto. En cuanto al mecanismo de lesión, el más prevalente fue de tipo idiosincrásico con un 97 % de los casos de la serie. El mecanismo de tipo intrínseco se apreció en el 3% restante y fue debido a intoxicación por paracetamol (3 casos), retinol, éxtasis, bosentan y compuestos órganofosforados. Un 21% de los casos de la serie presentaron signos y síntomas de hipersensibilidad.

En cuanto a la gravedad y la evolución del cuadro, 109 pacientes (56%) precisaron hospitalización siendo el resto estudiado y seguido de forma ambulatoria. Se objetivó una recuperación completa en el 91% de los casos.

Se produjo un desenlace fatal (muerte o transplante hepático) en el 6 % de los casos (once pacientes), de los cuales un 70% presentaba una alteración de tipo hepatocelular, un 20% de tipo mixto y un 10% de tipo colestásico. El fallecimiento se produjo en siete pacientes, seis de ellos como consecuencia de la enfermedad hepática y un caso debido a otras causas no relacionadas con la hepatotoxicidad. Los fármacos relacionados con los casos de exitus fueron flutamida, isoniazida, clometiazol, pirazinamida, la asociación de carbimida cálcica-venlaxamina y amiodarona. De estos pacientes, el que presentó hepatotoxicidad por isoniazida, estaba diagnosticado previamente de cirrosis hepática compensada causada por el virus de la hepatitis C; y los debidos a clometiazol y carbimida cálcica-venlaxamina presentaban etilismo activo

para el que fue prescrito el tratamiento. Conviene destacar que el paciente que falleció a consecuencia de daño hepático secundario al tratamiento con pirazinamida fue un caso de reexposición positiva, dado que había presentado previamente una reacción adversa hepática secundaria al tratamiento antituberculoso combinado en el que se incluía dicho fármaco. Los compuestos responsables de los cuatro pacientes que precisaron la realización de un transplante hepático ortotópico fueron retinol, paracetamol, nimesulida y extasis; los tres primeros presentaban una lesión de tipo hepatocelular y el caso debido a éxtasis fue de tipo colestásico.

Aunque la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio presentaron una recuperación completa del cuadro, se objetivaron seis casos de evolución hacia la cronicidad, cinco de los cuales presentaban una lesión de tipo colestásico/mixto y uno hepatocelular. Los fármacos imputados en dichos episodios fueron omeprazol, gemfibrocil, roxitromicina, amoxicilina-ácido clavulánico, fenofibrato-raloxifeno y la ebrotidina.

Se produjo una readministración del fármaco culpable de una reacción hepatotóxica en 14 casos. La causa principal de la reexposición fue la falta de sospecha clínica o diagnóstico correcto del primer episodio de hepatotoxicidad, lo cual se produjo en 10 casos de la serie. Sólo en 3 casos el medicamento readministrado se consideraba imprescindible o mejor alternativa de tratamiento de la enfermedad de base. En un caso debido a ácido valproico la readministración se produjo por falta de información al paciente y ausencia de un informe médico completo y claro.

En esta serie se aprecia una amplia variedad de fármacos imputados siendo los anti-infecciosos el grupo más frecuentemente implicado (35%), seguido de los fármacos del sistema nervioso (18%), del aparato locomotor (12%) y del sistema cardiovascular (11%). El fármaco que de forma individual mayor número de casos ha producido es la amoxicilina-ácido clavulánico con un total de 38 casos (17%), seguido muy lejos de flutamida e ibuprofeno con 8 casos respectivamente. En la Tabla XXI se enumeran los fármacos implicados en los episodios de hepatotoxicidad de nuestra serie enumerados por orden de frecuencia y con el número de eventos imputado a cada uno de ellos.

Fármacos implicados en + de 2 eventos	**Nº casos**	**Fármacos con 2 eventos de HTX**	**Fármacos con 1 evento de HTX**	**Fármacos con 1 evento de HTX**	**Fármacos con 1 evento de HTX**	**Fármacos con 1 evento HTX**
Amoxi-clavulán	38	Acido valproico	AAS	Estradiol	Mirtazapina	Telmisartan
Flutamida	8	Alopurinol	Amlopidine	Estramustine	Montelukast	Ticlopidina
Ibuprofeno	8	Amiodarona	Atenolol	Extasis	Moxifloxacino	Trandolapril
RIF+ISN+PIR	5	Atorvastatina	Azatioprina	Famotidina	Omeprazol	Trovafloxacino
Diclofenac	5	Azitromicina	Bosentan	Fitosoja	Plaguicidas	Venlaxamina
Paracetamol	5	Bentazepam	Captopril	Fluconazol	Pravastatin	Verapamil
Ciprofloxacino	4	Camelia	Carbimide	Fluvoxamina	Propafenona	Zolmitriptan
Clopidogrel	4	Sinensis	Cefaclor	Gemfibrocil	Piracinamida	Zolpidem
Ebrotidina	4	Cascara sagrada	Ciclobenzaprina	Indometacina	Raloxifeno	
Paroxetina	4	Cefuroxima	Cinitapride	Interferon	Repaglinida	
Amitriptilina	3	Cloxacilina	Citalopram	Irbesartan	Retinol	
Amoxicilina	3	Fenitoina	Clometiazol	Itraconazol	RIF+INS	
Carbamacepina	3	Naproxeno	Ciproterona	Ketoconazol	Risperidona	
Claritromicina	3	Eritromicina	Clorpromacina	Ketorolac	Rofecoxib	
Fenofibrato	3	Estradiol, comb	Dextropropoxifeno	Leflunomida	Roxitromicina	
Isoniazida	3	Etinilestradiol	Diazepam	Lovastatina	Sertralina	
Tetrabamato	3	Fluvastatina	Diltiacen	Metotrexate	Sinvastatina	
Tiamazol	3	Metformina	Disulfiran	Metro+espiramicina	Estanozolol	
		Nimesulide	Doxazosina	Midecamicina	TMP/SMX	
		Olanzapina	Enalapril	Minociclina	Tamoxifeno	
		Piroxicam				

Tabla XXI: Relación de fármacos implicados en las reacciones de hepatotoxicidad.

- **VALIDEZ DE LA ESCALA DE NARANJO:**

Ante la ausencia de un "gold standad", la validez de la escala de Naranjo se calculó comparándola con la escala de CIOMS/RUCAM, el método que ha demostrado mayor validez hasta ahora. Se dividieron los resultados en positivos (probables y definidos) y negativos (posibles e improbables) y se elaboró una tabla 2x2 para el cálculo de los parámetros de validez (tabla XXII). Se obtuvieron una sensibilidad del 54%, una especificidad del 88%, un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 29%. La precisión global del método de Naranjo fue del 60%. Es decir, tanto la probabilidad de que la escala de Naranjo de un resultado positivo o diagnostique una enfermedad hepática secundaria a un medicamento, como la probabilidad de que un individuo que resulta negativo esté realmente sano resultan bajas.

	NARANJO		
CIOMS	Naranjo ≥ 5 Definido/Probable	Naranjo < 5 Posible/Improbable	Total
CIOMS ≥6 Definido/Probable	220	189	409
CIOMS <6 Posible/Improbable	11	78	89
Total	231	267	498

Sensibilidad: 54 %

Especificidad: 88 %

Valor predictivo positivo: 95 %

Valor predictivo negativo: 29%

Tabla XXII: Tabla 2x2 comparando los resultados de todas las valoraciones realizadas por los dos observadores del estudio mediante la escala de Naranjo y la de CIOMS.

- **CONCORDANCIA INTER-OBSERBADOR:**

El grado de acuerdo entre los resultados derivados de la aplicación de cada escala diagnóstica por los dos observadores independientes se calculó mediante el coeficiente de correlación de Pearson para variables cuantitativas (resultados numéricos) y el test estadístico kappa para variables cualitativas (categorías de probabilidad).

El coeficiente de correlación de Pearson (r) entre los dos observadores fue del 0.21 cuando se aplicó la escala de Naranjo y del 0.6 para el método CIOMS/RUCAM. Ambos resultados fueron estadísticamente significativos ($p<0.005$).

Por otro lado, el grado de acuerdo entre los resultados por categorías de probabilidad de los observadores en la valoración de los casos mediante la escala de Naranjo fue del 44% (acuerdo total en 99 casos) con un Kappa ponderado lineal de 0.17 y un Kappa ponderado cuadrático de 0.23 (Tabla XXIII). El desacuerdo de un nivel fue del 53%, la mayoría entre las categorías “probable-posible”. El grado de acuerdo entre observadores obtenido tras la aplicación de la escala de CIOMS/RUCAM fue del 73% (acuerdo total en 165 casos) con un Kappa ponderado lineal de 0.74 y un Kappa ponderado cuadrático del 0.87 (Tabla XXIV). El desacuerdo de un nivel fue de 27% sin apreciar discrepancias de más de un nivel. Al unificar los acuerdos absolutos y las discrepancias de un nivel concernientes a las categorías definido-probable (relación

positiva) derivadas de la aplicación de la escala de CIOMS, el porcentaje de concordancia se elevaba al 94% (211/225).

Tabla XXIII: Concordancia entre observadores al aplicar la Escala de Naranjo.

NARANJO			Observador II		
Observador I	Improbable/ Excluido	Posible	Probable	Definitivo	Total
Improbable/Excluido	**2**	4			6
Posible	3	**49**	115		167
Probable		3	**48**		51
Definitivo			1		1
Total	5	56	164		225

Acuerdo total del 44%. Resultado K_p lineal de 0.17 y un K_p cuadrático del **0.23**.

Tabla XXIV: Concordancia entre observadores al aplicar la escala de CIOMS.

CIOMS/RUCAM			Observador II		
Observador I	Improbable/ Excluido	Posible	Probable	Definido	Total
Improbable/Excluido	**31**	1			32
Posible		**3**	7		10
Probable		6	**64**	26	96
Definido			20	**67**	87
Total	31	10	91	93	225

Acuerdo total del 73% Resultado K_p lineal de 0.74 y un K_p cuadrático del **0.87**

- **CONCORDANCIA ENTRE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:**

La relación entre ambos métodos diagnósticos (escala de Naranjo y escala de CIOMS) fue valorada en primer lugar tomando los resultados de cada observador de forma independiente y posteriormente valorando la totalidad de la muestra mediante la inclusión de todas las valoraciones realizadas por los dos observadores del estudio (N = 498).

El grado de concordancia entre ambos métodos valorados por el observador I fue del 15% (37 eventos) con un Kappa ponderado lineal de 0,09 y cuadrático del 0,17 (Tabla XXV). El desacuerdo de un nivel fue del 62% y de dos niveles fue del 23%. El acuerdo entre escalas valorado por el observador II fue de 34% (85 valoraciones) con un kappa ponderado lineal de 0,24 y cuadrático de 0,47 (Tabla XXVI). Las discrepancias de un nivel se dieron en el 64% y de dos niveles en el 2% de las valoraciones realizadas.

Al analizar todos los resultados conjuntamente se llegó a un acuerdo total en 122 observaciones (24 %) con un Kappa ponderado lineal de 0,15 y un kappa ponderado cuadrático del 0,29 (Tabla XXVII). Las discrepancias de un nivel se dieron en 313 valoraciones (63%) y se apreciaron desacuerdos de dos niveles en 63 valoraciones (13%).

Tabla XXV: Comparación de las dos escalas por el observador 1.

OBSERVADOR I			**NARANJO**		
CIOMS	Improbable/ Excluido	Posible	Probable	Definitivo	Total
Improbable/Excluido	**6**	26			32
Posible		**10**	3		13
Probable		95	**20**		115
Definitivo		58	30	**1**	89
Total	6	189	53	1	249

Acuerdo total del 15% Resultado K_p lineal de 0,09 y un K_p cuadrático del 0,17.

Tabla XXVI: Comparación de las dos escalas por el observador 2

OBSERVADOR II			**NARANJO**		
CIOMS	Improbable/ Excluido	Posible	Probable	Definitivo	Total
Improbable/Excluido	**4**	27			31
Posible	1	**4**	8		13
Probable		31	**77**		108
Definitivo		5	92		97
Total	5	67	177		249

Acuerdo total del 34% Resultado K_p lineal de 0,24 y un K_p cuadrático del 0,47.

Tabla XXVII: Correlación entre las dos escalas diagnósticas en todas las valoraciones realizadas por ambos observadores.

			NARANJO		
CIOMS	Improbable/ Excluido	Posible	Probable	Definitivo	Total
Improbable/Excluido	**10**	53			63
Posible	1	**14**	11		26
Probable		126	**97**		223
Definitivo		63	122	**1**	186
Total	11	256	230	1	498

Acuerdo total del 24% Resultado K_p lineal de 0,15 y un K_p cuadrático del **0,29.**

En la tabla XXVIII se exponen los grados de concordancia entre los observadores para cada escala y entre las escalas, donde se puede apreciar un mayor acuerdo entre observadores al aplicar la escala de CIOMS (K_p 0,87: grado de acuerdo alto) comparado con el derivado de la aplicación de la escala de Naranjo (K_p 0,23: grado de acuerdo regular). Se calculó el test estadístico Z para valorar las diferencias entre los distintos coeficientes Kappa obtenidos, resultando ser dichas diferencias estadísticamente significativas con un valor de Z de 11,46 ($p<0,05$).

Concordancia	Porcentaje de correlación	Kappa ponderado	Z test	Indice de correlación
Entre observadores				
❖ NARANJO	44%	**0,23**	11,46 (p<0,05)	0,21**
❖ CIOMS/RUCAM	73%	**0,87**		0,6**
Entre escalas:				
-Observador 1	15%	0,17		
-Observador 2	34%	0,47		
-Todas las observaciones	24%	0,29		

Tabla XXVIII: Resumen de los principales resultados de concordancia entre observadores aplicando cada escala y entre las escalas.

Todo lo descrito previamente lo podemos observar de forma simplificada en la tabla XXIX y en la figura 8, en las cuales no solo se aprecia el alto grado de acuerdo entre los observadores al analizar los casos mediante la escala de CIOMS comparado con el bajo grado de concordancia con la aplicación del método de Naranjo, sino también las diferencias entre ambas escalas. Una observación añadida que ya se vislumbraba durante la aplicación de las escalas es el hecho de que la escala de Naranjo valora la mayoría de los casos de forma intermedia, es decir la mayoría de los resultados son “probables” o “posibles” dependiendo del observador, con un escaso número de resultados “definidos” (un caso en total) o “excluidos” (11 casos entre los dos observadores)..

	CIOMS			NARANJO		
	Obs I	Obs II	Total	Obs I	Obs II	Total
Improbable /Excluido	32	31	63	6	5	11
Posible	13	13	26	189	67	256
Probable	115	108	223	53	177	230
Definitivo	89	97	186	1	0	1
Total	249	249	498	249	249	498

Tabla XXIX: Resumen de todos los resultados divididos en categorías de probabilidad derivados de la aplicación de las dos escalas en estudio por ambos observadores.

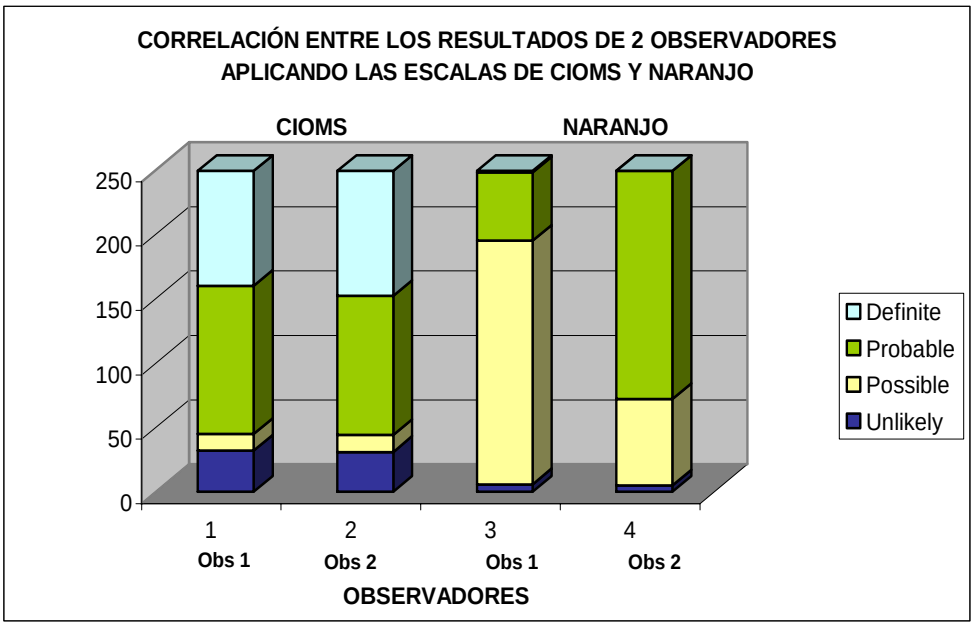


Figura 8: Resumen de todos los resultados divididos en categorías de probabilidad derivados de la aplicación de las dos escalas en estudio por ambos observadores.

- **CONCORDANCIA EN LOS CASOS CON REEXPOSICIÓN POSITIVA:**

Dado que la reaparición de la reacción hepatotóxica tras la readministración del fármaco se considera una prueba definitiva de causalidad, es interesante la valoración de los catorce casos con reexposición positiva de nuestro estudio (6% de la muestra).

Se obtuvo un acuerdo absoluto entre observadores en el 71% con un K_p de 0,24 con la escala de CIOMS y sólo en el 36% con un K_p de 0 al aplicar la escala de Naranjo. La concordancia entre los dos métodos fue del 6% y del 7 % para los distintos observadores y el grado de acuerdo entre las dos escalas diagnósticas en el total de valoraciones (n 28) fue del 11 % con un k_p de 0,21..

Trece de estos casos fueron clasificados como definidos y uno como probable por la escala de CIOMS y todos fueron valorados como probables por la escala de Naranjo por el observador II. En cambio, el observador I clasificó 9 casos como definidos y 5 probables por la escala de CIOMS, de los cuales uno fue valorado como definido, 4 como probables y de forma inesperada 8 casos fueron clasificados como posibles por la escala de Naranjo. Cuando se unieron todas las valoraciones realizadas por ambos observadores (n=28) se obtuvieron los siguientes resultados: la escala de CIOMS puntuó 79% de los casos como definitivos y 21% como probables, en cambio la escala de Naranjo evaluó sólo el 4% de los casos como definidos, 68% como probables y 29% como posibles.

Aunque los resultados derivados de la aplicación de la escala de CIOMS son más acordes con la valoración clínica de estos casos que el método general, llama la atención el pobre resultado del coeficiente kappa alcanzado entre observadores al aplicar dicho sistema, el cual es probablemente debido al escaso número de casos en este subgrupo de pacientes.

- **ANÁLISIS DE CONCORDANCIA SEGÚN EL TIPO DE LESIÓN:**

El grado de acuerdo entre observadores en la valoración de los casos de daño hepatocelular se alcanzó en el 44% de los casos con un K_p de 0,16 para la escala de Naranjo y del 100% con un K_p de 0,98 cuando se utilizó la escala de CIOMS. La concordancia entre escalas fue del 66% con un K_p de 0,07 (Figura 9).

En los casos de daño colestásico se encontró un acuerdo entre observadores del 41% con un K_p de 0,11 utilizando la escala de Naranjo y del 87% con un K_p de 0,79 mediante la aplicación del método CIOMS. La concordancia entre las dos escalas fue del 27 % con un k_p de 0,14 (Figura 10). Llamaba la atención que de 21 casos clasificados como definidos por CIOMS, 19 eran probables y dos eran posibles por la escala de Naranjo.

Por último, en los casos de lesión mixta el acuerdo entre observadores fue del 38% con un K_p de 0,11 con el método de Naranjo y del 94% con un K_p de 0,9 para la

escala de CIOMS. La concordancia entre escalas en este tipo de lesión fue de 20% con K_p de 0,13 (Figura 11).

El análisis de concordancia de los resultados de los distintos tipos de lesión hepática no encontró diferencias importantes respecto a la valoración general, persistiendo las diferencias encontradas entre las dos escalas valoradas. Únicamente se aprecian discretas diferencias en el acuerdo alcanzado por los dos observadores al aplicar la escala de CIOMS, llegando a un resultado de kappa mayor en los tipos hepatocelular (k_p 0,98) y mixto (k_p 0,9), es decir un grado de acuerdo alto, que en el colestásico (k_p 0,79), grado de acuerdo considerable.

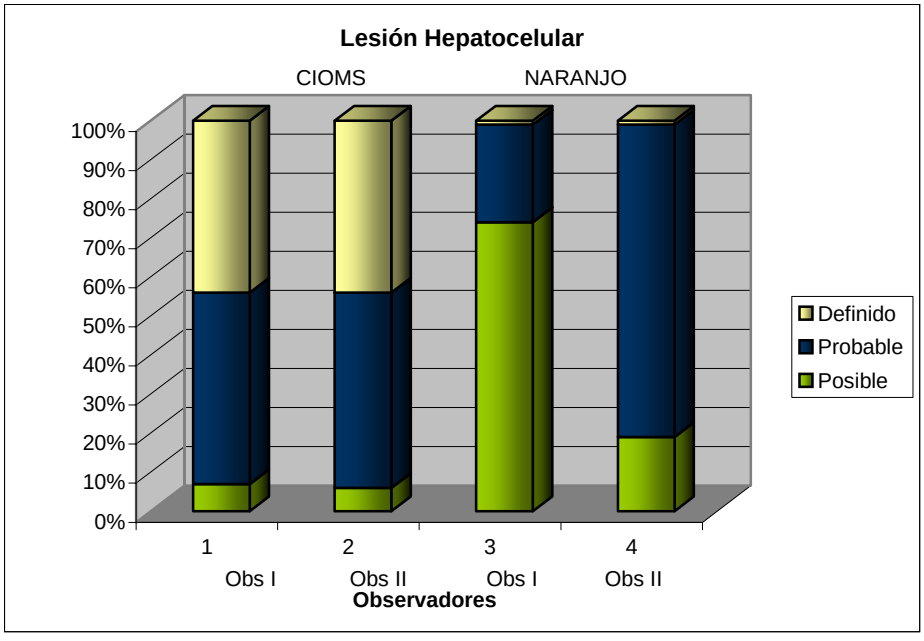


Figura 9: Resultados derivados de la aplicación de las escalas de Naranjo y CIOMS por ambos observadores en el tipo de daño hepatocelular.

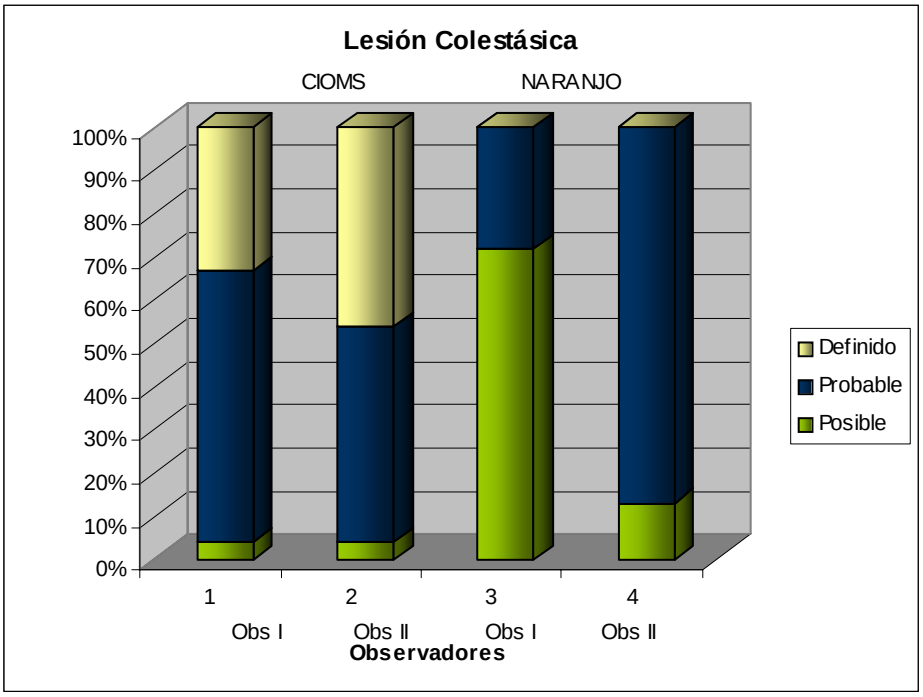


Figura 10: Resultados derivados de la aplicación de las escalas de Naranjo y CIOMS por ambos observadores en el tipo de daño colestásico.

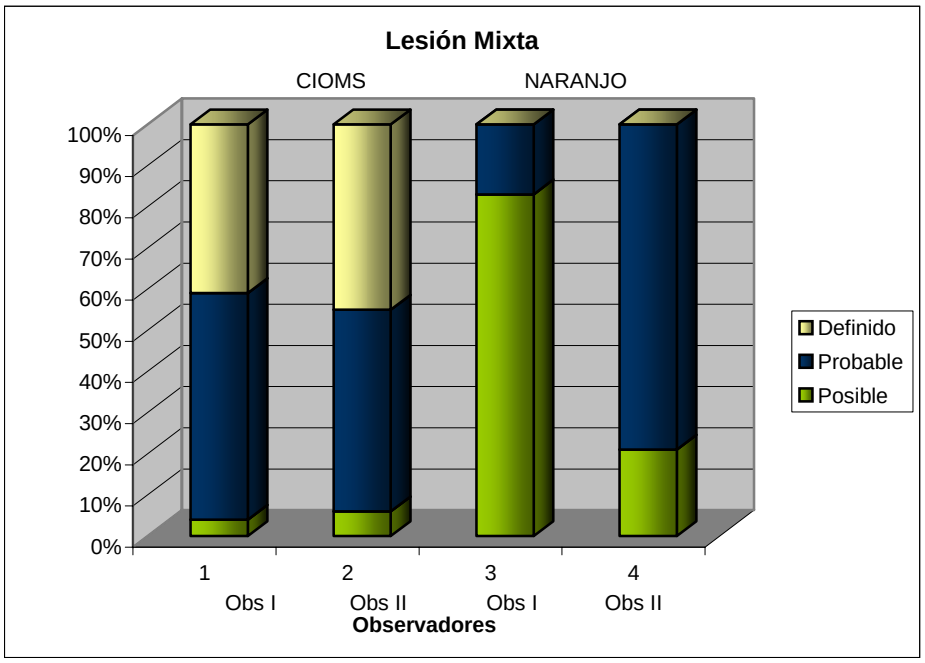


Figura 11: Resultados derivados de la aplicación de las escalas de Naranjo y CIOMS por ambos observadores en el tipo de daño mixto.

- **ANÁLISIS DE CONCORDANCIA SEGÚN EL MECANISMO PATOGÉNICO:**

Los mecanismos de lesión se dividen en intrínseco e idiosincrásico. Este último se considera producido por un mecanismo de hipersensibilidad si aparecen datos de inmunoalergia y se asume que el resto de los casos presenta un mecanismo metabólico. La mayoría de los casos incluidos en esta serie presentaban un mecanismo idiosincrásico, más frecuentemente de tipo metabólico (75%). El grado de concordancia entre las escalas en estos pacientes fue de 26% (K_p 0,02). Un 21 % de los pacientes incluidos presentaba datos de hipersensibilidad entre los cuales el acuerdo entre métodos se produjo en 24% (K_p 0,015). Finalmente el grado de concordancia en los casos con hepatotoxicidad intrínseca (3 % de la serie) fue de 29% ((K_w 0,23). El acuerdo entre observadores al aplicar la escala de Naranjo fue de 44% ((K_p 0,16) para el mecanismo metabólico, 35% ((K_p 0,07) para el inmunoalérgico y del 57% (K_p 0,27) para la hepatotoxicidad dosis dependiente. El grado de concordancia entre observadores con la utilización del método CIOMS/RUCAM fue de 94% (K_p 0,91) en el daño metabólico, de 93% (K_p 0,92) para los casos con datos de hipersensibilidad y de 86% (K_p 0,58) para el tipo de toxicidad intrínseca. (Figuras 12-14).

Como era de esperar, el grado de acuerdo entre ambas escalas fue mayor en el tipo de daño intrínseco (variando de relación leve a media), apreciando además una discreta mejoría en la concordancia entre observadores en la valoración de estos casos por la escala de Naranjo y un menor acuerdo cuando se aplicaba la escala de CIOMS.

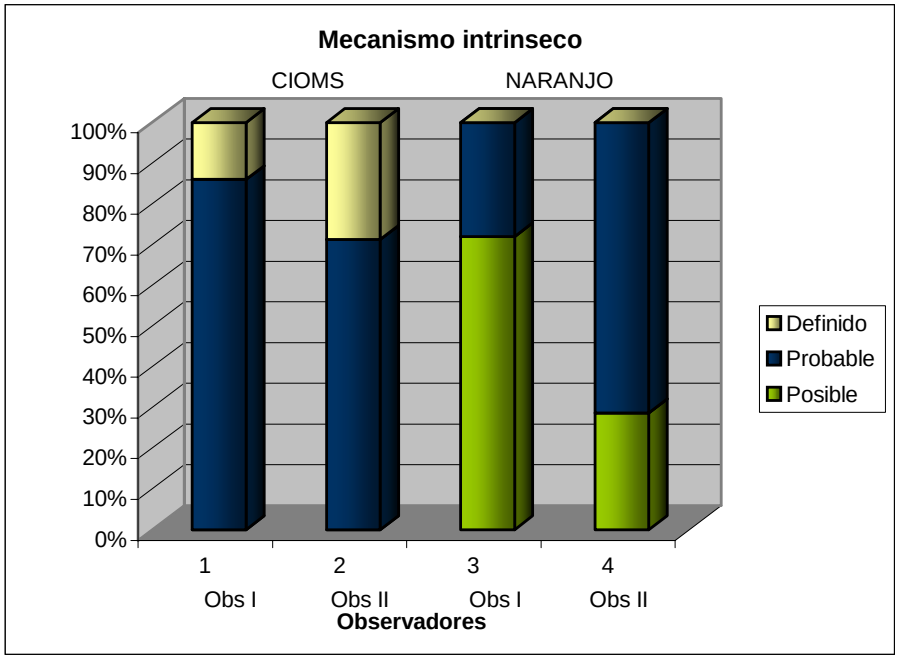


Figura 12: Resultados derivados de la aplicación de las escalas de Naranjo y CIOMS por ambos observadores en los casos con hepatotoxicidad intrínseca.

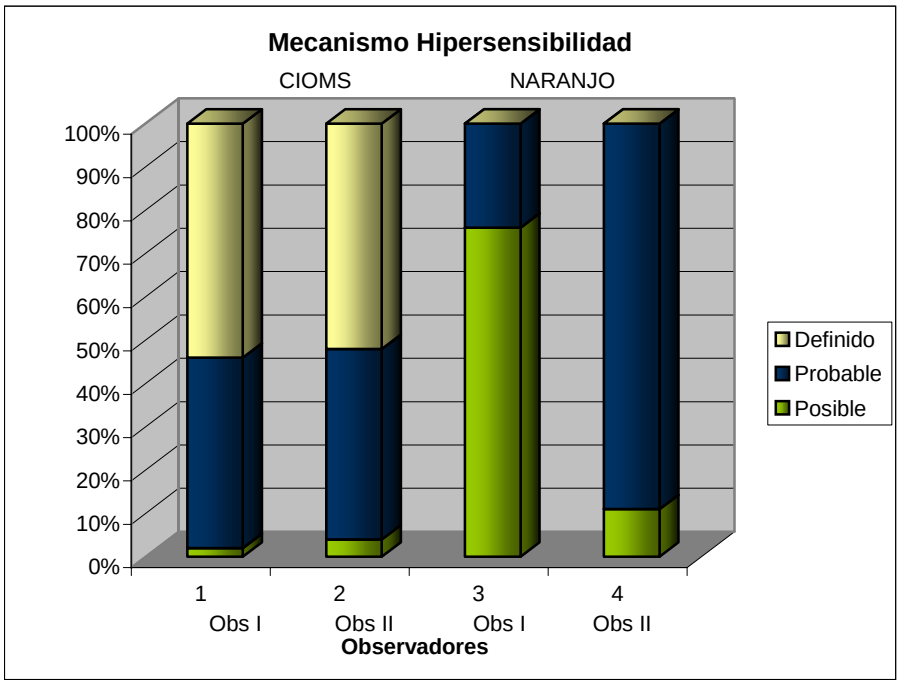


Figura 13: Resultados derivados de la aplicación de las escalas de Naranjo y CIOMS por ambos observadores en casos con datos de hipersensibilidad.

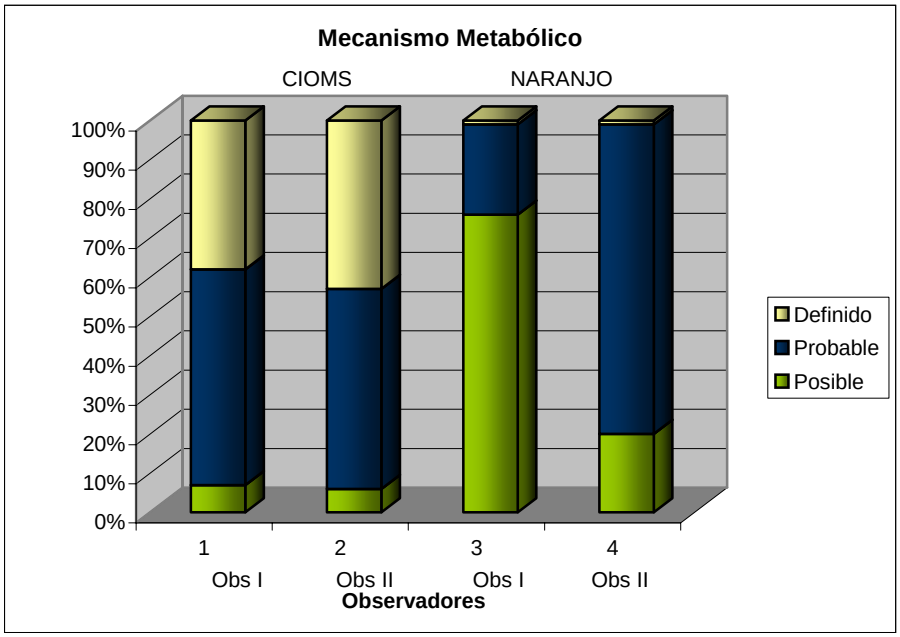


Figura 14: Resultados derivados de la aplicación de las escalas de Naranjo y CIOMS por ambos observadores en los casos con mecanismo metabólico.

- **ANÁLISIS DE CONCORDANCIA DE LOS CASOS CON EVOLUCIÓN TÓRPIDA:**

La evolución hacia la muerte o el transplante hepático se produjo en once casos, uno de ellos no relacionado con la RAH. En estos casos, la concordancia entre las dos escalas se produjo en un 33% para el observador I (k_p 0,56), 0% para el observador II (k_p0) y en 17% en el conjunto de todas las valoraciones (k_p 0).

El acuerdo entre observadores fue del 56% para la escala de Naranjo (k_p 0) y del 89% para la escala de CIOMS (K_p 0,61). Conviene señalar que independientemente de

los grados de concordancia entre observadores y entre escalas, la clasificación de los casos con evolución fatal fue baja por ambos métodos, apreciando que la escala de Naranjo clasificó como posibles el 78% de los casos y la aplicación de CIOMS derivó en sólo 3 casos definidos.

- **ANÁLISIS DE CONCORDANCIA DE LOS CASOS CON BIOPSIA HEPÁTICA:**

De los 193 pacientes incluidos en el registro de hepatotoxicidad, 41 casos tenían una biopsia hepática realizada, de los cuales 7 tenían una doble valoración de causalidad por presentar dos fármacos sospechosos de haber provocado la alteración hepática. El hallazgo anatomo-patológico más frecuente fueron la colestasis, la hepatitis aguda colestásica y la necrosis centrolobulillar.

Para el cálculo de concordancia entre observadores y entre escalas en los pacientes con histología hepática compatible, se descartaron dos casos en los que los cambios anatomopatológicos eran inespecíficos, lo cual derivó en 46 valoraciones de 39 pacientes. La concordancia entre escalas fue del 28 % con un K_p de 0.047, el acuerdo entre observadores fue del 46% con un K_p de 0.14 para la escala de Naranjo y del 87% con un K_p de 0.77 para la escala de CIOMS.

- **ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS DISTINTOS ÍTEMS QUE COMPONEN LA ESCALA DE NARANJO:**

El análisis detallado punto por punto de los resultados obtenidos en cada pregunta de la escala de Naranjo hizo apreciar que las mayores discrepancias entre observadores se detectaron en las preguntas número 5 referida a la exclusión de causas alternativas y la pregunta número 10 correspondiente a la confirmación de la reacción por alguna prueba objetiva.

Las diferencias en la exclusión de causas no farmacológicas se debieron fundamentalmente a la ausencia de especificación de las exploraciones a realizar y las patologías que se deben descartar en este criterio. En este punto el observador I dio una puntuación máxima en 10 casos, mientras que el observador 2 lo hizo en 165 casos; por lo tanto, el acuerdo total entre observadores en la exclusión de otras etiologías se dio únicamente en el 33% de las valoraciones.

En cuanto a la confirmación del evento mediante pruebas objetivas, las discrepancias se debieron a que el observador I valoró la presencia de datos sugestivos de HTX en la biopsia hepática como dato diagnóstico objetivo, mientras que el observador II no consideró la presencia de datos objetivos en ningún caso.

Dicho análisis exhaustivo también nos hizo observar que había 2 preguntas de la escala de Naranjo que nunca eran respondidas en nuestra serie. Dichos puntos eran la

pregunta número 6 que cuestiona si existe reaparición del evento tras la administración de un placebo y la pregunta número 8 relativa a la respuesta tras el aumento o disminución de la dosis del medicamento. Ambas cuestiones son irrelevantes cuando se valoran casos de HTX, fundamentalmente en los casos con un mecanismo de tipo idiosincrásico. También se apreció que la pregunta número 7 referida a la detección del fármaco en sangre sólo tuvo una respuesta positiva dado que en nuestra serie predominaban los casos de HTX idiosincrásica, es decir dosis-independiente y que la detección de niveles en sangre son irrelevantes.

Discusión

El reconocimiento de un medicamento u otra sustancia xenobiótica como culpables de una enfermedad hepática y su posterior retirada son lo aspectos más importantes en el manejo de la hepatotoxicidad. Un diagnóstico temprano puede prevenir la evolución a formas más graves o crónicas de la enfermedad, así como la recurrencia tras la readministración del producto.

El diagnóstico de esta patología puede llegar a ser realmente difícil por la ausencia de marcadores específicos, debido a la necesidad de una alta sospecha clínica para su detección y por la gran variedad clínico-patológica que presentan estas reacciones. Salvo raras excepciones, la imputación de una alteración hepática a un fármaco concreto no se puede verificar a no ser que reaparezca la lesión tras la reexposición al producto, lo cual no se puede realizar por razones éticas obvias.

Esta dificultad diagnóstica implica que el establecimiento de causalidad deba realizarse mediante un proceso ordenado y secuencial “paso a paso” que requiere un alto índice de sospecha clínica y que está basado en la evidencia circunstancial de la exposición a un agente con potencial hepatotóxico, la exclusión de otras causas de daño

hepático y la presencia de criterios positivos que apoyan el diagnóstico como las manifestaciones de hipersensibilidad o los hallazgos histológicos.[44] Dicha valoración es necesaria pero puede ser inespecífica y no concluyente.[99] Es más, la valoración de causalidad en las reacciones hepáticas secundarias a fármacos basada en la impresión diagnóstica del clínico presenta variaciones y diferencias de opinión considerables, lo cual deriva en una baja reproducibilidad y validez en los resultados. Aunque una publicación reciente preconiza la valoración de efectos adversos por un grupo de expertos, diferentes estudios previos han demostrado que el acuerdo alcanzado entre expertos en la valoración de casos de reacciones adversas a fármacos no llegaba al 50%.[126-130,171] Por esta razón se han desarrollado diversos métodos de evaluación de causalidad en las últimas décadas con el fin de objetivizar y mejorar dicha valoración además de posibilitar resultados más válidos y reproducibles independientemente del entrenamiento y la calidad de conocimientos que posea la persona encargada de su interpretación.

Las características que debe tener un método diagnóstico son validez y reproducibilidad.[147] Validez significa que los resultados obtenidos a través de un método reflejan de forma precisa el fenómeno medido. Dicha validez se deriva tanto de la sensibilidad como de la especificidad de la prueba diagnóstica. Sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente un caso de hepatotoxicidad, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo, o dicho de otra forma la capacidad del test de detectar la enfermedad. Especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es

decir la probabilidad de que un sujeto sano obtenga un resultado negativo o capacidad para detectar los sanos.[198] Por otro lado, la reproducibilidad de un método diagnóstico es la capacidad del mismo de producir resultados consistentes cuando se repite en las mismas condiciones y se interpreta sin conocer los resultados previos. Otras características secundarias que deben tener los métodos diagnósticos son simplicidad y fácil aplicación en la práctica clínica habitual, fiabilidad, seguridad y veracidad.

Los sistemas de imputación de causalidad de los efectos adversos creados hasta hoy se componen de tablas de decisión, algoritmos y escalas que derivan en categorías de probabilidad y se pueden dividir en generales o no órgano-específicos y en órgano-específicos. Los criterios en los que se basan estos métodos son comunes: relación temporal, exclusión de causas alternativas e información previa del evento. Entre las escalas generales, no órgano específicas, las más representativas y utilizadas son la escala de Karch y Lassagna (1977) basada en tablas de decisión, el algoritmo de Kramer (1979), la escala de Naranjo (1981), el algoritmo de Jones (FDA) y el método Francés de Begaud (1984).[2-4,138,139]

El primer método específico para el diagnóstico de hepatotoxicidad fue desarrollado por Striker en 1992 mediante la elaboración de un árbol de decisión basado en tres puntos: especificidad de un patrón clínicopatológico, relación temporal y la exclusión de causas alternativas. Aunque presenta la ventaja de facilitar los pasos a seguir para el diagnóstico, el no ser cuantitativo le resta reproducibilidad. Además, tanto

su complejidad como la necesidad de actualizarlo regularmente de acuerdo con los avances en la materia han obstaculizado su implantación.[5]

Posteriormente se publicó en 1992 la escala derivada de la reunión de consenso celebrada en Francia denominada CIOMS/RUCAM.[6] El grupo de expertos que desarrollaron este método, definieron varios parámetros como el periodo de latencia entre el inicio de la ingesta hasta la aparición de los síntomas, el tiempo que transcurre entre el cese del tratamiento y la mejoría clínica, los factores de riesgo, la presencia de fármacos concomitantes, la exclusión de otras causas, información previa sobre la reacción y la respuesta a la readministración de la sustancia inculpada. Se aplica una puntuación a cada uno de los parámetros expuestos y la suma total se traduce en una categoría de probabilidad: definido, probable, posible, improbable y excluido. Esta escala se validó inicialmente mediante su aplicación en casos de hepatotoxicidad con reexposición positiva obteniendo buena especificidad y sensibilidad. Por lo tanto, se puede afirmar que este instrumento proporciona un sistema de puntuación estandarizado y acorde con las características específicas del daño hepático inducido por fármacos.

Más recientemente, en 1997 se publicó un nuevo método de imputación de causalidad en hepatotoxicidad llamada Escala Clínica Diagnóstica o de María y Victorino.[7] Este método difiere de la escala de CIOMS en que expone unos criterios cronológicos más estrictos, los criterios de exclusión de causas alternativas de daño hepático son menos precisos y pondera de forma importante la presencia de manifestaciones extra-hepáticas. La validación original de esta escala diagnóstica se

realizó utilizando casos reales y ficticios de HTX de mecanismo inmunoalérgico mediante su comparación con la opinión de un grupo de expertos.

Por último, el uso de la informática como método diagnóstico es un campo en constante evolución que podría solucionar los problemas actuales y facilitar la valoración y la aplicación de distintos métodos en el futuro.[161]

Las ventajas que presentan los sistemas de puntuación sobre una definición clínica son su consistencia y objetividad. Hasta hoy se han realizado múltiples estudios comparativos entre unos métodos y otros con el fin de valorar la validez y la reproducibilidad de los mismos. La mayoría de estas publicaciones se basan en la aplicación de distintos métodos generales en diferentes efectos adversos y en la estimación de la concordancia entre métodos o entre observadores. Los casos de reacciones adversas a fármacos que se han utilizado para dichos estudios varían en su origen, ya que aunque algunos de ellos han usado casos reales remitidos a sistemas de farmacovigilancia, otros estudios han utilizado casos publicados y casos generados artificialmente mediante un sistema informático. Aunque ninguno de los estudios realizados hasta ahora ha encontrado un método de referencia, los instrumentos que mayor validez y concordancia entre ellos han demostrado para la valoración de los efectos adversos en general son el algoritmo de Kramer y la escala de Naranjo, aconsejando la utilización de esta última por su mayor sencillez y aplicabilidad.[4,164-167] Por lo tanto, dado que la escala de Naranjo es el método más simple, es de fácil aplicación en la práctica clínica y el que menos tiempo consume, es la más utilizada en

la evaluación de efectos adversos en los servicios de farmacología, farmacia y farmacovigilancia. Esto puede cambiar en el futuro debido a la reciente publicación de un nuevo método general cuyos criterios y su ponderación se han desarrollado mediante un método estadístico y que está pendiente de validación mediante su aplicación en series amplias de reacciones adversas.[127]

El método imputación de causalidad específico para los casos de hepatotoxicidad más utilizado tanto por las agencias reguladoras y de farmacovigilancia, como en los ensayos clínicos es la escala de CIOMS/RUCAM. Existen dos estudios comparativos diferentes entre este método y la escala de María y Victorino que llegan a diferentes resultados. Aithal y colaboradores compararon la escala clínica Diagnostica con los criterios clínicos derivados de la reunión de consenso (no con la escala propiamente dicha) mediante su aplicación en 135 casos, llegando a la conclusión que las dos escalas eran igualmente válidas a la hora de evaluar casos de hepatotoxicidad.[173] Por otro lado, el estudio de Lucena y colaboradores comparó la aplicación de ambas escalas (María y Victorino y CIOMS) en 215 casos de hepatotoxicidad, apreciando una concordancia baja entre los resultados derivados de la aplicación de los dos métodos, apreciando una escasa fiabilidad de M&V en la evaluación de casos con el tipo de lesión colestásico, en los casos que presentan un periodo de latencia largo y en pacientes con evolución fatal. Estos autores concluyen que la escala de CIOMS/RUCAM se acerca más a los resultados derivados de la valoración por expertos en la materia.[8]

Capítulo VI: Discusión

Los métodos diagnósticos generales, entre los que se encuentra la escala de Naranjo, se diseñaron y todavía se utilizan para la evaluación de causalidad de las reacciones adversas a medicamentos independientemente del tipo de reacción, es decir, no son órgano-específicas y por lo tanto, presentan limitaciones obvias a la hora de evaluar no solo episodios de hepatotoxicidad sino también reacciones adversas en otras situaciones específicas.[166,210] Dado su origen genérico, estas escalas no discriminan según el tipo de daño hepático por lo que no tienen en cuenta las características cronológicas particulares de cada uno de ellos y no ofrecen un listado de causas alternativas que deben ser excluidas por lo que la valoración mediante dichos métodos va a depender del entrenamiento y experiencia que posea el observador.

Debido al hecho de que existan revistas de nivel internacional que exigen la aplicación de la escala de Naranjo en la revisión de todos los casos de efectos adversos previa a su publicación, se ha querido confirmar mediante el presente estudio la observación realizada y publicada sobre la poca aplicabilidad de dicho método en casos específicos de hepatotoxicidad.[11] Para ello se ha realizado un estudio comparativo entre un método no órgano-específico como es la escala de Naranjo con un método específico para casos de hepatotoxicidad como es la escala de CIOMS/RUCAM mediante su aplicación en una serie amplia de casos de reacciones adversas hepáticas.

En el presente trabajo se utilizó la información contenida en el Registro Español de Hepatopatías Asociadas a Medicamentos coordinada desde Andalucía en funcionamiento desde 1994 y en el que se analizan casos reales con sospecha de

hepatotoxicidad derivados de distintos hospitales de la geografía española mediante la utilización de un protocolo estructurado de recogida de datos. Para ello fueron seleccionados de forma retrospectiva los casos consecutivos derivados entre los años 1996 y 2004. Las características tanto demográficas como clínicas de los casos de esta serie no diferían del total de casos incluidos en el Registro en el momento del estudio.[27]

Una característica importante del presente estudio es que se ha basado en la aplicación de dos métodos de evaluación de causalidad diferentes en casos reales de hepatotoxicidad por dos observadores independientes. Además, cabe destacar que las personas encargadas de su aplicación tenían formaciones académicas diferentes, siendo una de ellas Médico general dedicado a la investigación (Observador I) y la segunda Médico especialista en Aparato Digestivo con amplia experiencia clínica en el campo de la hepatología (Observador II). El hecho de aplicar las escalas por los dos observadores de forma independiente, con formación diferente y sin consenso previo, se hizo con el fin de comprobar la variabilidad de los resultados dependiendo del entrenamiento o experiencia previas.

El cálculo de la validez de la escala de Naranjo escogiendo como estándar externo la escala de CIOMS derivó en una baja sensibilidad (54%) y un bajo valor predicitivo negativo (29%). Es decir, la probabilidad de que la escala de Naranjo de un resultado positivo o diagnostique una enfermedad hepática secundaria a un medicamento es baja y la probabilidad de que un individuo que resulta negativo esté realmente sano resulta también muy baja.

Capítulo VI: Discusión

Como era de esperar, el grado de concordancia entre observadores fue mayor con la aplicación de la escala de CIOMS (73%) que con la utilización de la escala de Naranjo (44%), variando el kappa ponderado cuadrático obtenido del 0,87 al 0,23, es decir de una concordancia "alta" con la aplicación del método órgano-específico a una concordancia "regular" al utilizar la escala no específica. Dicha diferencia entre los coeficientes kappa fue estadísticamente significativa. Estos resultados explican la baja reproducibilidad de la escala de Naranjo en la valoración de Reacciones adversas hepáticas.

El análisis de concordancia entre escalas, es decir, el acuerdo alcanzado entre los resultados derivados de la aplicación de ambos métodos por los dos observadores en todos lo casos resultó también bajo, con un grado de acuerdo del 24% y un kappa ponderado de 0,29 (concordancia regular). Este escaso grado de acuerdo entre ambos métodos también se objetivó en los casos con readministración positiva (11%), en los casos con datos de hipersensibilidad (24%), en los pacientes con biopsia hepática compatible (28%) y en aquellos casos que derivaron en la muerte o el transplante hepático del paciente (17%).

Una de las razones por las que la escala de Naranjo resultó poco eficaz en la evaluación de los casos de hepatotoxicidad de la presente serie fue su bajo poder discriminador entre categorías de probabilidad con una capacidad limitada para distinguir entre categorías adyacentes. La mayoría de los casos de la serie fueron

puntuados en el rango intermedio, como “probable” o “posible”, dependiendo del observador, y una incapacidad para obtener puntuaciones elevadas, con un solo resultado “definitivo” y once casos “improbables” en todas las valoraciones realizadas por ambos observadores.

El único caso con resultado “definido” por la escala de Naranjo correspondía a un paciente diagnosticado de hepatotoxicidad con reexposición positiva, dato muy sugestivo de HTX y considerado como “Gold Standard” por algunos autores. El resto de los pacientes con reaparición del evento tras la readministración del fármaco imputado fueron catalogados como “posibles” y “probables” por dicho método. Por otro lado, teniendo en cuenta que en el presente estudio fueron valorados como controles 32 casos excluidos del registro de hepatotoxicidad por incumplimiento de los criterios necesarios para dicho diagnóstico, llama la atención que solo el 17% de estos casos fuera catalogado como “improbable” por la escala de Naranjo. Esta escasa discriminación de la escala de Naranjo ya había sido descrita por los propios autores de la misma en un estudio comparativo entre ésta y el método Bayesiano en la evaluación de efectos adversos.[160]

La aplicación de la escala de CIOMS en cambio derivó en resultados más acordes con lo esperado para los casos incluidos en la serie, es decir presentó un mayor poder de discriminación habiendo evaluado los casos con readministración positiva como “definidos” y “probables” y los casos excluidos del Registro como

"improbables". En ausencia de un "Gold Standard" unánimemente aceptado es difícil obtener una evidencia de validez más convincente que la que proporciona dicha escala.

Los resultados derivados del análisis de los casos con biopsia hepática compatible incluidos en el estudio también confirmaron las diferencias existentes entre los dos métodos de evaluación de causalidad, siendo la concordancia entre observadores en la valoración de estos casos mayor tras la aplicación de CIOMS/RUCAM que cuando se valoró mediante la escala de Naranjo. Contrariamente a lo esperado, el grado de acuerdo entre observadores al aplicar la escala de CIOMS en los casos con hallazgos histológicos compatibles (K_p 0,77) fue menor que en la valoración general (K_p 0,87). Este hallazgo se puede explicar por el hecho de que entre los criterios de este método específico no se encuentran ni ponderan los cambios anatomopatológicos compatibles con la enfermedad.

El análisis detallado de las diferencias entre observadores en la aplicación de la escala de Naranjo puso de manifiesto que el punto donde más diferían era en la exclusión de causas alternativas, lo cual hizo variar la puntuación final en dos puntos (de 4 a 6 puntos) de un observador a otro derivando así en dos categorías de probabilidad distintas, de "posibles" a "probables". Esta fue la razón principal de que el 74 % de los casos fueran catalogados como posibles por el observador I, mientras que el 73% de los mismos fue valorado como probable por el segundo observador.

La escala de Naranjo, debido a la naturaleza de las cuestiones que la componen, no resulta de utilidad en la valoración de efectos adversos producidos por un mecanismo idiosincrásico.[160] Es más, debido a que en nuestro país la mayoría de los episodios de daño hepático tóxico están originados mediante un mecanismo idiosincrásico (97% de la serie), parte de las cuestiones que componen dicha escala resultan inútiles para este tipo de reacciones como por ejemplo el efecto del aumento o la reducción de la dosis, el efecto placebo o la detección del fármaco en sangre. Por lo tanto, cabría esperar una mayor utilidad de ésta escala en los casos de HTX intrínseca. Sin embargo, contrariamente a lo esperado, llama la atención que los 7 casos con HTX dosis-dependiente fueron valorados como probables y posibles, con una escasa reproducibilidad entre observadores (24% de acuerdo).

Otros factores que reducen la sensibilidad del método de Naranjo son la falta de especificación del periodo de latencia de la reacción (tiempo que tarda en aparecer la misma tras el comienzo del tratamiento) y la duración de la misma tras la suspensión del fármaco responsable, la falta de enumeración de las causas que hay que excluir para llegar al diagnóstico o la subjetividad en la valoración de pruebas objetivas, dado que en este punto se puede o no incluir la obtención de biopsia hepática o la readministración positiva como prueba patonogmónica. Además, se excluyen los casos en los que aparece la reacción tras la suspensión del fármaco responsable como ocurre en los casos de HTX secundaria a amoxicilina-ácido clavulánico. Finalmente, la escala de Naranjo valora con un mayor grado de probabilidad los episodios en los que hay falta de información como

ocurre en el presente estudio con varios casos excluidos del registro valorados como "probables" o "posibles" por dicho método.

Los instrumentos creados para el diagnóstico de hepatotoxicidad, en especial la escala de CIOMS, no sólo presentan la ventaja del aumento de objetividad, validez y reproducibilidad en la atribución de causalidad en los casos de enfermedad hepática inducida por fármacos, sino que además tienen la virtud de facilitar un listado recordatorio o guía clínica de los datos o información que se debe recoger en la valoración de los casos sospechosos.[137] El presente estudio confirma que la escala de CIOMS/RUCAM exhibe una buena reproducibilidad entre observadores y se correlaciona de forma favorable con la valoración por expertos.

La escala de CIOMS es hoy día la más utilizada por ser la que más se acerca a la realidad, a pesar de lo cual dicho instrumento presenta una serie de limitaciones entre las que se encuentra la pobre valoración de casos en los que existe falta de información en cuanto a la evolución del cuadro como ocurre en la valoración inicial, en los pacientes con resultado de muerte o los que precisan de la realización de un transplante hepático.[8] También se señala la falta de valoración en dicha escala de síntomas extrahepáticos (datos de hipersensibilidad) o de datos anatomopatológicos, además de no tener en cuenta las características propias o "firma" de cada fármaco en la producción de la lesión hepática.[99] Por último, hay autores que sugieren que los factores de riesgo incluidos en este método no parecen adecuados según los resultados de los estudios publicados en los últimos años, la temporalidad no debe ser tan estricta y

excluyente dada la gran variabilidad en los periodos de latencia y en la evolución de este tipo de patología y no deben excluirse los casos en los que no existe reaparición del evento evaluado tras la readministración del fármaco imputado, ya que puede existir un mecanismo de adaptación.[178] Conviene destacar también la escasa difusión que ha tenido este método en la práctica clínica habitual probablemente debido a la complejidad tanto de las definiciones como de la propia escala. Por lo tanto, se puede afirmar que la reproducibilidad de CIOMS no es completa debido a la presencia de elementos que dependen del juicio clínico individual y de la información disponible del caso.

Por todo lo expuesto, se han propuesto una serie de modificaciones de dicha escala como la adicción de nuevas cuestiones en el apartado de factores de riesgo buscando una mayor flexibilidad y su adaptación a contextos concretos (por ejemplo síndrome de la inmunodeficiencia humana y sulfonamidas) o la inclusión de resultados anatomopatológicos y síntomas de hipersensibilidad en la misma.[99,175-177] Un inconveniente que presentaría la inclusión de dichos cambios en la escala de CIOMS sería el aumento en su complejidad lo cual haría más difícil su uso habitual.

Aunque la escala de CIOMS no sea perfecta en la valoración diagnóstica de HTX, es la escala que mayor objetividad y validez ha demostrado en distintos estudios. Dicho método produce un alto grado de concordancia y aporta un balance adecuado entre la demanda de objetividad científica y la necesidad de tener un instrumento útil y de aplicación poco complicada en la práctica clínica diaria.[99]

Las limitaciones comunes que presentan todos los métodos disponibles hoy día son en primer lugar la existencia de cuestiones dependientes del juicio clínico individual, lo cual conlleva siempre cierto grado de subjetividad. En segundo lugar, un problema todavía no solventado es la polimedicación, es decir, cuando existen varios fármacos sospechosos de estar implicados en un episodio de hepatotoxicidad, en los cuales, tanto la aplicación de escala de Naranjo como la de CIOMS conlleva una infravaloración del episodio llegando a disminuir de forma importante y en algunos casos a excluir la probabilidad de los medicamentos como causa de la enfermedad. Finalmente, dado que los métodos disponibles hoy día requieren esperar a la evolución del cuadro para su correcta aplicación y valoración de los casos, son útiles en investigación, en medios de farmacovigilancia y en publicaciones de casos, pero parecen ser poco útiles en la evaluación inicial en la práctica clínica de los pacientes con sospecha de hepatotoxicidad en los que la decisión de la retirada de cierto/s fármaco/s es primordial para una correcta evolución del cuadro.

Debido a lo expuesto previamente, se aprecia la necesidad de creación de distintos métodos para distintos ámbitos, situaciones y momentos de valoración de efectos adversos. En primer lugar, se precisa la celebración de una nueva reunión de consenso de expertos en hepatotoxicidad para la introducción de mejoras en la escala de CIOMS/RUCAM como se ha comentado previamente o para la elaboración de un nuevo método en el que la ponderación de los distintos criterios esté realizado sobre una base científica.

En segundo lugar, la creación de programas informáticos que indiquen la probabilidad de que una lesión hepática sea secundaria a drogas basado en información y publicaciones previas, como el método Bayesiano, mejorará la valoración de los casos sospechosos de HTX, especialmente en los casos con varios fármacos imputados en la reacción.

Por último, parece necesaria la elaboración de un nuevo método inicial o "Escala puente" que no tenga en cuenta o en el que no sea necesario la introducción de datos evolutivos para conseguir un resultado de probabilidad que permita una valoración temprana de los casos con sospecha de HTX y en la que se pueda sustentar la toma de decisiones terapéuticas.

En resumen, las observaciones que nos impulsaron a realizar este estudio sobre la escasa utilidad de la escala de Naranjo en la valoración de casos de daño hepático parecen verse confirmados por los resultados del mismo. Dichos resultados muestran una escasa validez, reproducibilidad y poder de discriminación para la escala de Naranjo en la valoración de casos de lesión hepática inducida por fármacos. Dicha afirmación no solo se sustenta en la escasa concordancia entre observadores demostrada por este sistema sino también en las diferencias que se aprecian cuando se realiza una comparación con el método de CIOMS/RUCAM. Por lo tanto, hoy día, la escala de CIOMS/RUCAM parece el instrumento más reproducible y compatible con el juicio clínico.

Conclusiones

1. La escala de Naranjo presenta una sensibilidad y un valor predictivo negativo bajos en el diagnóstico de reacciones adversas hepáticas, lo que deriva en una escasa validez de este método.

2. La aplicación de la escala de Naranjo en casos de hepatotoxicidad presenta escaso grado de acuerdo entre observadores, menor que el derivado de la aplicación de la escala de CIOMS, lo cual explica la baja reproducibilidad de este sistema no órgano-específico en la valoración de casos de Reacciones adversas hepáticas.

3. La escala de CIOMS/RUCAM presenta una alta reproducibilidad entre observadores y se correlaciona de forma favorable con la valoración mediante el juicio clínico de expertos, aumentando así la objetividad y la validez en la valoración de los casos de hepatotoxicidad.

4. Sugerimos la posibilidad de relegar la escala de Naranjo para la evaluación de reacciones adversas no hepáticas.

5. Dado que la escala de CIOMS/RUCAM es el método más objetivo disponible hoy día, proponemos su utilización en la valoración de los casos de hepatotoxicidad tanto en la práctica clínica diaria como en ensayos clínicos, en los servicios de farmacovigilancia y en la valoración de los casos de enfermedad hepática secundaria a medicamentos remitidos para su publicación en revistas científicas.

6. El desarrollo de una nueva escala de evaluación de causalidad para situaciones específicas, como sería una "escala puente" para la valoración inicial del evento o un método que permita la valoración de las reacciones en las que hay varios fármacos imputados está siendo objeto de estudio.

Bibliografía

1. Bakke OM, Manocchia M, De Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kindom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. Clin Pharmacol Ther 1995; 58:108-117.
2. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1977;21:247-254.
3. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. JAMA 1979;242:623-632.
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Robertts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-245.
5. Striker BHCH. Drug-induced hepatic injury. 2nd ed. Amsterdam:Elsevier;1992.
6. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse 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.
7. Maria VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology 1997;26:664-669.

8. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez C, Sánchez De La Cuesta. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. Hepatology 2001; 33: 123-130.

9. Andrade RJ, Guilarte J, Salmerón FJ, Lucena MI, Bellot V. Benzylpenicillin-induced prolonged cholestasis. Ann Pharmacother 2001;35:783-784.

10. García-Cortés M, Lucena MI, Andrade RJ, Romero-Gómez M, Fernández C. Lansoprazole-induced hepatic dysfunction. Ann Pharmacother 2003;37:1731.

11. García-Cortés M, Lucena MI, Andrade RJ, Camargo R, Alcántara R. Is the Naranjo probability scale accurate enough to ascertain causality in drug-induced hepatotoxicity? Ann Pharmacother 2004;38:1540-1541.

12. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006;354:731-739.

13. Farrel GC. Hepatopatía causada por fármacos, anestésicos y toxinas. En Sleisenger y Fordtran. Enfermedades gastroeintestinales y hepáticas: Fisiopatología diagnóstico y tratamiento septima edición. Feldman, Friedman y Sleisenger Editorial Panamericana 2004.p 1486-1537.

14. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol 1990;11:272-276.

15. Biour M, Poupon R, Grange JD, Chazouilleres O. Drug-induced hepatotoxicity. The 13th updated edition of the bibliographic database of drug-related liver injuries and responsible drugs. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:1052-1091.

16. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. Semin Liver Dis 2002;22:145-155.

17. Davis M, Williams R. Hepatic disorders. In: Davies DM, editor. Textbook of Adverse Drug Reactions. Oxford: Oxford University Press; 1977. p 146-172.

18. Pillans PI. Drug associated hepatic reactions in New Zealand: 21 years experience. N Z Med J 1996 23;109:315-319.

19. Friis H, Andreasen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. J Intern Med 1992;232:133-138.

20. Zimmerman HJ. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

21. Temple RJ, Himmel MH. Safety of newly approved drugs: implications for prescribing. JAMA 2002 1;287:2273-2275.

22. Watkins PB, Whitcomb RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. N Engl J Med 1998;13:916-917.

23. Lewis JH. Drug-induced liver disease. Med Clin North Am 2000;84:1275-1311.

24. Larrey D. Drug-induced liver diseases. J Hepatol 2000; 32: 77-88.

25. 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;36:451-455.

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

27. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Peláez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology 2005;129:512-521.

28. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. Br J Clin Pharmacol 2004;58:71-80.

29. Dossing M, Sunne J. Drug induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. Drug saf 1993;9:441-449.

30. Larrey D. Drug-induced hepatitis: epidemiologic, clinical, diagnostic and physiopathologic aspects in 1995. Rev Med Interne 1995;16:752-758.

31. Farrel GC. Drug-induced liver disease. London: Churchill Livingstone, 1994;90-99.

32. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. Sem Liver Dis 1986;6:97-106.

33. Bruguera M, Barrera JM, Corradi F, Mas A. Hypertransaminasemia greater than 400 U/l in adults attended in a tertiary hospital. Prospective study of etiology. Gastroenterol Hepatol 2005;28:15-19.

34. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002; 137:947-954.

35. Williams R. Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure. Semin Liver Dis 1996;16:343-348.

36. Isai H, Sheil AG, McCaughan GW, Thompson JF, Dorney SF, Dolan PM, et al. Fulminant hepatic failure and liver transplantation. Transplant Proc 1992;24:1475-1476.

37. Takahashi Y, Okuda K. Fulminant and subfulminant hepatitis in Japan--etiological considerations.Indian J Gastroenterol 1993;12:19-21.

38. Tibbs C, Williams R. Viral causes and management of acute liver failure. J Hepatol 1995;22:68-73.

39. Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO, Schiff ER, Caldwell C, Kowdley KV, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. Liver Transpl Surg 1999;5:29-34.

40. Smith IDM, Simpson KJ, Garden OJ, Wigmore SJ. Non-paracetamol drug-induced fulminant hepatic failure among adults in Scotland. Eur J Hepatol Gastroenterol 2005;17:161-167.

41. Ostapowicz G, Lee WM. Acute hepatic failure: a Western perspective. J Gastroenterol Hepatol 2000;15:480-488.

42. Davern TJ 2nd, James LP, Hinson JA, Polson J, Larson AM, Fontana RJ, et al. Acute Liver Failure Study Group. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. Gastroenterology 2006;130:687-694.

43. Pessayre D, Larrey D, Biour M: Drug-induced liver injury. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzeto M, Rodes J, editors. Oxford textbook of Clinical Hepatology, 2nd edn, vol.2. Oxford University Press; 1999.p. 1261-1315.

44. Andrade RJ, Camargo R, Lucena MI, González-Grande R. Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity. Expert Opin Drug Saf 2004;3:329-344.

45. Williams R. Fulminant hepatic failure. Semin Liv Dis 2003;23:201-202.

46. Lucena MI, Andrade RJ, Fernández MC, Pachkoria K, Peláez G, Duran JA, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: A prospective series from Spain. Hepatology 2006;44:850-856.

47. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal medicines. J Hepatol 1997;26:47-51.

48. Andrade RJ, Lucena MI, García-Cortés M. Hepatotoxicidad por infusión de hierbas. Gastroenterol Hepatol 2002; 25: 327-332.

49. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 1995;333:1118-1127.

50. Reed JC. Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery. Trends Mol Med 2001;7:314-319.

51. Pessayre D. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatitis. J Hepatol 1995;23 Suppl 1:16-24.

52. Robin MA, Le Roy M, Descatoire V, Pessayre D. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis. J Hepatol 1997;26 Suppl 1:23-30.

53. Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. J Hepatol 1997;26 :12-21.

54. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med 2003 6;348:538-549.

55. Hoft RH, Bunker JP, Goodman HI, Gregory PB. Halothane hepatitis in three pairs of closely related women. N Engl J Med 1981;304:1023-1024.

56. Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. Am J Med 1991;91:631-634.

57. Krahenbuhl S, Brandner S, Kleinle S, Liechti S, Straumann D. Mitochondrial diseases represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. Liver 2000;20:346-348.

58. Morgan MY, Reshef R, Shah RR, Oates NS, Smith RL, Sherlock S. Impaired oxidation of debrisoquine in patients with perhexiline liver injury. Gut 1984;25:1057-1064.

59. 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, febarbamate and difebarbamate. J Hepatol 1994;21:1075-1079.

60. Kumashiro R, Kubota T, Koga Y, Tanaka M, Inada C, Kusaba N, et al. Association of troglitazone-induced liver injury with mutation of the cytochrome P450 2C19 gene. Hepatol Res 2003;26:337-342.

61. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. Hepatology 2003;37:924-930.

62. Rieder MJ, Shear NH, Kanee A, Tang BK, Spielberg SP. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. Clin Pharmacol Ther 1991;49:13-17.

63. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. Hepatology 2002 ;35:883-889.

64. Mehra R, Murren J, Chung G, Smith B, Psyrri A. Severe irinotecan-induced toxicities in a patient with uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 polymorphism. Clin Colorectal Cancer 2005;5:61-64.

65. Andrade RJ, Lucena MI, Alonso A, García-Cortés M, García-Ruiz E, Benítez R, et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. Hepatology 2004;39:1603-1612.

66. Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. Expert Opin Drug Saf 2003;2:287-304.

67. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. N Engl J Med 1999;340:1377-1382.

68. Bryant AE 3rd, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. Neurology 1996;46:465-469.

69. Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. Gut 2005;54:686-690.

70. Almdal TP, Sorensen TI. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalization registry data. The Danish Association for the Study of the Liver. Hepatology 1991;13:650-655.

71. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. Liver Transpl 2004;10:1018-1023.

72. Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clin Liver Dis 2003;7:401-413.

73. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349: 474-485.

74. Clark CJ, Creighton S, Portmann B, Taylor C, Wendon JA, Cramp ME. Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of 6 cases. J Hepatol 2002;36:295-301.

75. Pol S, Vallet-Pichard A, Fontaine H. Hepatitis C and human immune deficiency coinfection at the era of highly active antiretroviral therapy. J Viral Hepat 2002;9:1-8.

76. Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrosis. Gut 2002;50:436-439.

77. Riley TR, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C in a case series. Am J Gastroenterol 1998;93:1563-1565.

78. Andrade RJ, Lucena MI, García-Cortés M, García-Ruiz E, Fernández Bonilla E, Vázquez L. Chronic hepatitis C, ibuprofen, and liver damage. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1854-1855.

79. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, Sullivan KM, Storer B, Schoch HG, et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. Hepatology 1999;29:1893-1899.

80. Novak D, Lewis JH. Drug-induced liver disease. Curr Opin Gastroenterol 2003;19:203-215.

81. Schenker S, Martin RR, Hoyumpa AM. Antecedent liver disease and drug toxicity. J Hepatol 1999;31:1098-1105.

82. Goldstein GB, Lam KC, Mistilis SP. Drug-induced active chronic hepatitis. Am J Dig Dis. 1973;18:177-184.

83. Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. Gut 1999;44:731-735.

84. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. Hepatology 2006;44.

85. Larrey D, Biour M. Drug-induced liver injury. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J (editors): Oxford Textbook of Clinical Hepatology, 2nd edition, vol 2. Oxford: Oxford University Press; 1999, 1261-1315.

86. Kaplowitz N. Idiosyncratic Drug hepatotoxicity. Nat Reviews Drug Discov 2005;4:489-499.

87. Watkins PB. Idiosyncratic liver injury: challenges and approaches. Toxicol Pathol 2005;33:1-5.

88. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. JAMA 1999;281:1014-1018.

89. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. JAMA 1994;271:992-998.

90. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: teh adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. New York: Appleton-Century-Crofts, 1978.

91. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. Hepatology 2005;42:481-489.

92. Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity: 2005. J Clin Gastroenterol 2005;39:S83-89.

93. Bjornsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. Clin Pharmacol Ther 2006;79:521-528.

94. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15:241-243.

95. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:135-143.

96. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. J Hepatol 2001;35:195-199.

97. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region. BMJ 1999;319:1541.

98. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. J Hepatol 2000;33:949-952.

99. Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. Hepatology 2001;33:308-310.

100. Maria VA, Victorino RM. Diagnostic value of specific T cell reactivity to drugs in 95 cases of drug induced liver injury. Gut 1997;41:534-540.

101. Berg PA, Becker EW. The lymphocyte transformation test--a debated method for the evaluation of drug allergic hepatic injury. J Hepatol 1995;22:115-118.

102. Maria VA, Victorino RM. Immunological investigation in hepatic drug reactions. Clin Exp Allergy 1998;28:71-77.

103. Bissell DM, Gores GJ, Laskin DL, Hoofnagle JH. Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems. Hepatology 2001;33:1009-1113.

104. Nierenberg DW. "Did this drug cause my patient's hepatitis?" and related questions. Ann Intern Med 2002;136:480-483.

105. Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzeto M. Tratado de Hepatología clínica. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2001.

106. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. Clin Infect Dis 2004;38:S44-48.

107. Bonkovsky HL, Azar R, Bird S, Szabo G, Banner B. Severe cholestatic hepatitis caused by thiazolidinediones: risks associated with substituting rosiglitazone for troglitazone. Dig Dis Sci 2002;47:1632-1637.

108. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, Jackson LK, Mullick F, Ishak KG, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. Hepatology 1989;9:679-685.

109. Andrade RJ, Lucena MI, Aguilar J, Lazo MD, Camargo R, Moreno P, et al. Chronic liver injury related to use of bentazepam: an unusual instance of benzodiazepine hepatotoxicity. Dig Dis Sci 2000;45:1400-1404.

110. Ishak KG, Zimmerman HJ. Morphologic spectrum of drug-induced hepatic disease. Gastroenterol Clin North Am 1995;24:759-786.

111. Ishak KG, Zimmerman HJ. Hepatotoxic effects of the anabolic/androgenic steroids. Semin Liver Dis 1987;7:230-236.

112. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Vega JL, Camargo R. Hepatotoxicity in patients with cirrhosis, an often unrecognized problem: lessons from a fatal case related to amoxicillin/clavulanic acid. Dig Dis Sci 2001;46:1416-1419.

113. Lucena MI, Andrade RJ, Rodrigo L, Salmerón J, Álvarez A, López-Garrido MJ, et al. Trovafloxacin-induced acute hepatitis. Clin Infect Dis 2000;3:400-401.

114. Pérez Moreno JM, Saldana González FJ, Puertas Montenegro M, Baez Perea J. Cholestatic hepatitis caused by midecamycin. Gastroenterol Hepatol 1996;19:459-461.

115. Carrillo-Jimenez R, Nurnberger M. Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis: a case report. Arch Intern Med 2000;160:553-554.

116. Schattner A, Sokolovskaya N, Cohen J. Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide. J Intern Med 2000;247:153-155.

117. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Vega JL, García-Cortés M, Casado M, et al. Cholestatic hepatitis related to use of irbesartan: a case report and a literature review of angiotensin II antagonist-associated hepatotoxicity. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:887-890.

118. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, González M. Fatal hepatitis associated with nimesulide. J Hepatol 2000;32:174.

119. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. Drug Saf 2001;24:483-490.

120. Goodman ZD. Drug hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2002;6:381-397.

121. Bianchi L. Liver biopsy in elevated liver functions tests? An old question revisited. J Hepatol 2001;35:290-294.

122. Degott C, Feldmann G, Larrey D, Durand-Schneider AM, Grange D, Machayekhi JP, et al. Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. Hepatology 1992;15:244-251.

123. Román Llorente FJ, Iglesias García E, Fojon Polanco S, Marino Callejo A, Pia Iglesias G, Gordo Fraile P. Hepatotoxicity induced by cyanamide. A review of the anatomicopathological changes apropos a case. An Med Interna 1989;6:589-590.

124. Bruguera M, Pares A, Heredia D, Rodés J. Cyanamide hepatotoxicity. Incidence and clinico-pathological features. Liver. 1987;7:216-222.

125. Vazquez JJ. Cyanamide hepatotoxicity: various forms of presentation. Apropos of 2 cases. Rev Clin Esp 1987;180:466-467.

126. Kramer MS. Difficulties in assessing the adverse effects of drugs. Br J Clin Pharmacol 1981;11:105S-110S.

127. Arimone Y, Begaud B, Miremont-Salame G, Fourrier-Reglat A, Molimard M, Moore N, et al. A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment. J Clin Epidemiol 2006;59:308-314.

128. Karch FE, Smith CL, Kerzner B, Mazzullo JM, Weintraub M, Lasagna L. Adverse drug reactions-a matter of opinion. Clin Pharmacol Ther 1976;19:489-492.

129. Koch-Weser J, Sellers EM, Zacest R. The ambiguity of adverse drug reactions. Eur J Clin Pharmacol 1977;11:75-78.

130. Blanc S, Leuenberger P, Berger JP, Brooke EM, Schelling JL. Judgments of trained observers on adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1979;25:493-498.

131. Hutchinson TA, Leventhal JM, Kramer MS, Karch FE, Lipman AG, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. II. Demonstration of reproducibility and validity. JAMA 1979;242:633-638.

132. Hutchinson TA, Flegel KM, HoPingKong H, Bloom WS, Kramer MS, Trummer EG. Reasons for disagreement in the standardized assessment of suspected adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1983;34:421-426.

133. Arimone Y, Begaud B, Miremont-Salame G, Fourrier-Reglat A, Moore N, Molimard M, et al. Agreement of expert judgment in causality assessment of adverse drug reactions. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:169-173.

134. Clark JA, Klincewicz SL, Stang PE. Spontaneous adverse event signaling methods: classification and use with health care treatment products. Epidemiol Rev 2001;23:191-210.

135. Stephens MDB. The detection of new adverse Drug reactions. 2nd ed. London: MacMillan, 1988.

136. Stephens MD. The diagnosis of adverse medical events associated with drug treatment. Adverse Drug React Acute Poisoning Rev 1987;6:1-3.

137. Venulet J, Blattner R, von Bulow J, Berneker GC. How good are articles on adverse drug reactions? Br Med J (Clin Res Ed) 1982;284:252-254.

138. Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. Fam Community Health 1982;5:58-67.

139. Begaud B. Standarized assessment of adverse drug reactions: the method used in France. Special workshop--clinical. Drug Inf J 1984;18:275-281.

140. Cluff LE, Thornton GF, Seidl LG. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. I. methods of surveillance. JAMA 1964;188:976-983.

141. Seidl LG, Thornton GF, Smith JW, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions.III. Reactions in patients on a general medical service. John Hopkins Med J 1966;119:299-315.

142. Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. J Clin Pharmacol 1992;32:897-904.

143. Irey NS. Case report methods for assessing causality. Drug Inf J 1984;18:241-249.

144. Frick PA, Cohen LG, Rovers JP. Algorithms used in adverse drug event reports: a comparative study. Ann Pharmacother 1997;31:164-167.

145. Leventhal JM, Hutchinson TA, Kramer MS, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. III. Results of tests among clinicians. JAMA 1979;242:1991-1994.

146. Kramer MS, Hutchinson TA. The Yale algorithm. Special workshop--clinical. Drug Inf J 1984;18:283-291.

147. Hutchinson TA, Lane DA. Assessing methods for causality assessment of suspected adverse drug reactions. J Clin Epidemiol 1989;42:5-16.

148. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. Drug Saf 1994;10:93-102.

149. Bénichou C. Adverse Drug Reactions. A Practical Guide to Diagnosis and Management. Chichester : John Wiley & Sons, 1994.

150. Bénichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs-II. An original movel or validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. J Clin Epidemiol 1993;46:1331-1336.

151. Auriche M. Bayesian approach to the imputability of undesirable phenomena to drugs. Therapie 1985;40:301-306.

152. Lane DA, Kramer MS, Hutchinson TA, Jones JK, Naranjo CA. The caussality assessment of adverse drug reactions using a Bayesian approach. Pharm Med 1987;2:265-283.

153. Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. J Clin Pharmacol 1992;32:897-904.

154. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:315-321.

155. Lanctot KL, Ghajar BM, Shear NH, Naranjo CA. Improving the diagnosis of hypersensitivity reactions associated with sulfonamides. J Clin Pharmacol 1994;34:1228-1233.

156. Naranjo CA, Kwok MC, Lanctot KL, Zhao HP, Spielberg SP, Shear NH. Enhanced differential diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity reactions by

an integrated Bayesian and biochemical approach. Clin Pharmacol Ther 1994;56:564-575.

157. Naranjo CA. A Bayesian approach to assessment of adverse drug reactions: Evaluation of a case of cholestatic jaundice: Drug Inf J 1986;20:465-471.

158. Zapater P. Diagnóstico de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos. Gastroenterol Hepatol 2003;26 (supl 2):2-6.

159. Zapater P, Such J, Pérez-Mateo M, Horga JF. A new Poisson and Bayesian-based method to assign risk and causality in patients with suspected hepatic adverse drug reactions: a report of two new cases of ticlopidine-induced hepatotoxicity. Drug Saf 2002;25:735-750.

160. Lanctot KL, Naranjo CA. Comparison of the Bayesian approach and a simple algorithm for assessment of adverse drug events. Clin Pharmacol Ther 1995;58:692-698.

161. Naranjo CA, Lanctot KL. Recent developments in computer-assisted diagnosis of putative adverse drug reactions. Drug Saf 1991;6:315-322.

162. Lanctot KL, Naranjo CA. Computer-assisted evaluation of adverse events using a Bayesian approach. J Clin Pharmacol 1994;34:142-147.

163. Shortliffe EH. Computer programs to support clinical decision making. JAMA 1987;258:61-66.

164. Busto U, Naranjo CA, Sellers EM. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol 1982;13:223-237.

165. Pere JC, Begaud B, Haramburu F, Albin H. Computerized comparison of six adverse drug reaction assessment procedures. Clin Pharmacol Ther 1986;40:451-561.

166. Schmidt LG, Dirschedl P, Grohmann R, Scherer J, Wunderlich O, Muller-Oerlinghausen B. Consistency of assessment of adverse drug reactions in psychiatric hospitals: a comparison of an algorithmic and an empirical approach. Eur J Clin Pharmacol 1986;30:199-204.

167. Michel DJ, Knodel LC. Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 1986;43:1709-1714.

168. Miremont G, Haramburu F, Begaud B, Pere JC, Dangoumau J. Adverse drug reactions: physicians' opinions versus a causality assessment method. Eur J Clin Pharmacol 1994;46:285-289.

169. Benahmed S, Picot MC, Hillaire-Buys D, Blayac JP, Dujols P, Demoly P. Comparison of pharmacovigilance algorithms in drug hypersensitivity reactions. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:537-541.

170. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005;14:885-890.

171. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF. Can decisional algorithms replace global introspection in the individual causality assessment of spontaneously reported ADRs? Drug Saf 2006;29:697-702.

172. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability. J Clin Pharm Ther 2003;28:137-143.

173. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. J Hepatol 2000;33:949-952.

174. Lee WM. Assessing causality in drug-induced liver injury. J Hepatol 2000;33:1003-1005.

175. Takikawa H, Takamori Y, Kumagi T, Onji M, Watanabe M, Shibuya A, et al. Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the International Consensus Meeting. Hepatol Res 2003;27:192-195.

176. Iwasa M, Zeniya M, Kumagi T, Hisamochi A, Yasuda H, Nishiuchi M, et al. Modified diagnostic criteria of drug-induced liver injury proposed by the international consensus meeting. Hepatogastroenterology 2005;52:869-874.

177. Watanabe M, Shibuya A. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales. Hepatol Res 2004;30:148-154.

178. Lee WM, Senior JR. Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions. Toxicol Pathol 2005;33:155-164.

179. Lucena MI, Andrade RJ. Increasing the detection of hepatotoxic response in clinical practice: a quality commitment. Rev Esp Enf Dig 2005;97:145-153.

180. Bernuau J, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzeto M, Rodes J, editors. Oxford textbook of Clinical Hepatology, 2nd edn, vol.2. Oxford University Press; 1999.p. 1341-1372.

181. Bjornsson E, Jerlstad P, Bergqvist A, Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. Scand J Gastroenterol 2005;40:1095-1101.

182. Chitturi S, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. Semin Gastrointest Dis 2001;12:113-124.

183. Bohan TP, Helton E, McDonald I, Konig S, Gazitt S, Sugimoto T, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. Neurology 2001;56:1405-1409.

184. O'Grady JG. Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management. J Hepatol 1997;26:41-46.

185. Larrey D, Pageaux GP. Drug-induced acute liver failure. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:141-143.

186. Maddrey WC, Boitnott JK. Isoniazid hepatitis. Ann Intern Med 1973;79:1-12.

187. Sharp JR, Ishak KG, Zimmerman HJ. Chronic active hepatitis and severe hepatic necrosis associated with nitrofurantoin. Ann Intern Med 1980;92:14-19.

188. Seeff LB. Drug-induced chronic liver disease, with emphasis on chronic active hepatitis. Semin Liver Dis 1981;1:104-115.

189. Oikawa H, Maesawa C, Sato R, Oikawa K, Yamada H, Oriso S, et al. Liver cirrhosis induced by long-term administration of a daily low dose of amiodarone: a case report. World J Gastroenterol 2005;11:5394-5997.

190. Davidson CS, Leevy CM, Chamberlayne EC, eds. Guidelines for detection of Hepatotoxicity due to Drugs and chemicals. Fogarty Conference, 1978. NIH publication no.79-313. Washington DC:Us Government Printing office, 1979.

191. Gillespie DA, Vickers CR. Pruritus and cholestasis: therapeutic options. J Gastroenterol Hepatol 1993;8:168-173.

192. Lee KH, Lee MK, Sutedja DS, Lim SG. Outcome from molecular adsorbent recycling system (MARS) liver diálisis following drug-induced liver failure. Liver Int 2005;25:973-977.

193. Marino G, Zimmerman HJ, Lewis JH. Management of drug-induced liver disease. Curr Gastroenterol Rep 2001;3:38-48.

194. Tasduq SA, Peerzada K, Koul S, Bhat R, Johri RK. Biochemical manifestations of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity and the effect of silymarin. Hepatol Res 2005;31:132-135.

195. Martindale W. The Complete Drug Reference. Sweetman SC, editor. 33rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.

196. World Health Organization Collaborating Centre for drugs statistics methodology, Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including defined daily dose (DDDs) for plain substances. Oslo: World Health Organization Collaborating Centre for drugs statistics methodology; 2002.

197. Calahan D. Quantifying alcohol consuption: patterns and problems. Circulation 1981;64:7-14.

198. Altman D.G., Bland J.M. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. BMJ 1994;308:1552.

199. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educational and Psychological Measurement 1960; 20: 37-46.

200. Cohen J. Weighted kappa: Nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or parcial credit Psychol Bull 1968;70: 213-220.

201. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977;33:159-174.

202. Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. Clin Pharmacol Ther 1981;29:111-123.

203. López-Torres E, Lucena MI, Andrade RJ, García Ruiz E, Fernández MC, Peláez G, et al. Tetrabamate-induced hepatotoxicity. Report of seven cases and literature review. Gastroenterol Hepatol 2002;25:589-593.

204. Gallardo-Caballero E, Lucena MI, Andrade RJ, Rodrigo L, Pérez-Martínez J, García-Ruiz E. Severe toxic hepatitis related to chlormethiazole. J Hepatol 2003;39:1092-1093.

205. Rodrigo L, De Francisco R, Pérez-Pariente JM, Cadahia V, Tojo R, Rodríguez M, et al. Nimesulide-induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation. Scand J Gastroenterol 2002;37:1341-1343.

206. López-Torres E, Lucena MI, Seoane J, Verge C, Andrade RJ. Hepatotoxicity related to citalopram. Am J Psychiatry 2004;161:923-924.

207. Gavilán JC, Bermúdez FJ, Salgado F, Pena D. Fitoterapia y hepatitis. Rev Clin Esp 1999;199:693-694.

208. Verge C, Lucena MI, López-Torres E, Puché-García MJ, Fraga E, Romero-Gómez M, et al. Adverse hepatic reactions associated with calcium carbimide and disulfiram therapy: is there still a role for these drugs? World J Gastroenterol 2006;12:5078-5080.

209. Lucena MI, Andrade RJ, Vicioso L, González FJ, Pachkoria K, García-Muñoz B. Prolonged cholestasis after raloxifene and fenofibrate interaction: A case report. World J Gastroenterol 2006;12:5244-5246.

210. Kane-Gill SL, Kirisci L, Pathak DS. Are the Naranjo criteria reliable and valid for determination of adverse drug reactions in the intensive care unit? Ann Pharmacother 2005;39:1823-1827.