

Mesa redonda 2: ponencia 2

REGISTRO DE HEPATOPATÍAS ASOCIADAS A MEDICAMENTOS: 10 AÑOS DE EXPERIENCIA

M^a ISABEL LUCENA, RAÚL J. ANDRADE, KATEVAN PACHKORIA Y GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATOPATIAS ASOCIADAS A MEDICAMENTOS

**Servicio de Farmacología Clínica y Unidad de Hepatología
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria
Facultad de Medicina, Universidad de Málaga
Málaga**

La enfermedad hepática por fármacos constituye un auténtico desafío de la hepatología moderna, debido a la dificultad de su identificación, su gravedad potencial y la carencia de marcadores diagnósticos específicos. De hecho a pesar del riguroso proceso de desarrollo y aprobación de los medicamentos la hepatotoxicidad es la principal causa de la adopción de medidas reguladoras, incluyendo la retirada de la comercialización del producto. Además, los resultados de un estudio prospectivo realizado en USA, indican que la hepatotoxicidad ha reemplazado a la hepatitis vírica como la causa mas frecuente de insuficiencia hepática aguda grave ya que más del 50% de los casos pueden atribuirse a fármacos, incluyendo el paracetamol.

La epidemiología de la enfermedad hepática por fármacos es en general desconocida. La información disponible deriva principalmente de la comunicación de sospechas de hepatotoxicidad a las agencias reguladoras por el sistema de notificación espontánea de reacciones adversas (tarjeta amarilla) o la publicación de casos aislados o en series en revistas médicas, pero ello es solo probablemente la “punta del iceberg”. Esta circunstancia ha sido puesta de manifiesto recientemente en un estudio poblacional prospectivo llevado a cabo en una región de Francia que encontró una incidencia de hepatitis tóxica de 139 casos por millón de habitantes y año (16 veces superior que la registrada en dicho país por el sistema de tarjeta amarilla). Además, la identificación se basa en el juicio clínico lo que conduce a frecuentes errores diagnósticos, ya que en aproximadamente el 50% de las reacciones adversas hepáticas comunicadas a las agencias reguladoras se encontró una causa distinta al analizarlas cuidadosamente con posterioridad. Por tanto, es urgente implementar acciones para incrementar la identificación de reacciones adversas hepáticas y mejorar la calidad del diagnóstico. Tales acciones incluyen, entre otras, el establecimiento de Registros con una metodología de abordaje de la evaluación de causalidad uniforme y rigurosa y que sirvan al mismo tiempo para caracterizar mejor la lesión hepática

Pacientes y Métodos

Se han analizado todos los casos de daño hepático relacionado con la exposición a fármacos o a tóxicos remitidos a un Registro de hepatopatías asociadas a medicamentos operando desde Abril de 1994. El proyecto fue orientado hacia la creación de una red multicéntrica y multidisciplinar de especialistas en gastroenterología, internistas y farmacólogos clínicos para la detección prospectiva de episodios de hepatotoxicidad en el ámbito hospitalario, inicialmente en la Comunidad Andaluza adhiriéndose posteriormente Centros de otros territorios del Estado. Como

Mesa redonda 2: ponencia 2

objetivo secundario se formuló la identificación de factores de riesgo de daño hepático por fármacos.

Se elaboró un protocolo estructurado de recogida de datos con distintos epígrafes para establecer la relación cronológica, las variables demográficas y la exclusión de causas alternativas. Los fármacos fueron clasificados mediante la clasificación Anatómica-Terapéutica. Se evaluó la lesión hepática mediante la información histológica si había una biopsia hepática y según los criterios de una Conferencia Internacional de Consenso, en hepatocelular, colestásica o mixta, así como la relación de causalidad mediante la escala de CIOMS. Se intentó definir el mecanismo de lesión clasificándola en intrínseca e idiosincrásica y esta en inmunoalérgica y metabólica. También se evaluó el tiempo de resolución del cuadro tras la supresión del tratamiento para clasificar los casos en resueltos o crónicos.

Resultados

Entre Abril de 1994 y Agosto de 2004 se recibieron en el Registro 570 sospechas de reacciones adversas hepatotóxicas de las que se descartaron 109. Se incluyeron finalmente 461 casos con 505 fármacos involucrados. La evaluación de causalidad por la escala de CIOMS determinó que el 56% de los casos eran definidos o altamente probables, 39% probables y 5% posibles. En 16 casos la hepatotoxicidad parecía ser debida a un mecanismo intrínseco y entre los casos con hepatotoxicidad idiosincrásica 106 (23%) tenían manifestaciones de hipersensibilidad. Los grupos farmacológicos involucrados con mayor frecuencia fueron anti-infecciosos (32%), SNC (19%), sistema músculo-esquelético (16%) y gastrointestinal (10%). Amoxicilina-clavulánico fue el fármaco individual responsable del mayor número de casos (59, 12.8%). La incidencia anual estimada de hepatotoxicidad en el Centro Coordinador durante el sexenio 1998-2003 fue de 34.2 ± 10.7 casos por 10^6 habitantes/año.

Hubo una distribución similar de casos entre ambos sexos y la edad media fue de 53 años pero los pacientes del sexo masculino eran de mayor edad promedio que las mujeres. La recuperación fue la regla y únicamente en 10% de los pacientes las alteraciones persistían al final del seguimiento.

La lesión de tipo hepatocelular fue la más frecuente (58%), seguida de la mixta (22%) y la colestásica (19%). La predominancia del patrón hepatocelular se relacionó inversamente con la edad de forma que en los grupos de mayor edad los predominantes eran el colestático y el mixto. Los casos de lesión hepatocelular tuvieron una mayor gravedad inmediata definida por una incidencia significativamente mayor de insuficiencia hepática fulminante, necesidad de transplante y muerte. La incidencia de transplante o muerte en este grupo fue de un 11.4% si había ictericia en la presentación pero solo de 3.5% en los pacientes anictéricos. Diecinueve pacientes de la serie desarrollaron una insuficiencia hepática fulminante. La comparación de las variables demográficas de estos pacientes con los que tuvieron una evolución mas favorable demostró que en los primeros había un predominio significativamente mayor de sujetos del sexo femenino (OR 12.68; CI95%= 2,91-55.03), con lesión hepatocelular (OR 6.68; CI95%= 1.61-29.4) y niveles basales de bilirrubina más elevados (OR 1.138; CI95%= 1.08-1.19).

Mesa redonda 2: ponencia 2

Conclusiones

1. El Registro de hepatopatías asociadas a medicamentos ha demostrado ser un instrumento útil para la creación de una red activa de especialistas motivados en la detección y comunicación de incidencias de hepatopatía tóxica, creando una “cultura fármaco-epidemiológica”.
2. La evaluación rigurosa de dichos casos ha posibilitado una mayor calidad y rigor de la información, aumentando las garantías de certeza diagnóstica.
3. Dicho análisis ha posibilitado también identificar factores de riesgo de mayor severidad y evolución desfavorable.
4. La información recopilada en el Registro ha contribuido a facilitar la adopción de medidas reguladoras con algunos fármacos involucrados en hepatotoxicidad.
5. El análisis conjunto de un grupo numeroso de estos casos ha permitido generar hipótesis sobre mecanismos etiopatogénicos de lesión y concretamente evaluar la existencia de factores genéticos que explicarían al menos parcialmente por qué los pacientes desarrollan distintos tipos de lesión hepática ante un mismo fármaco.

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

Bibliografía

1. Bakke OM, Manocchia M, De Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: A regulatory perspective. Clin Pharmacol Ther 1995; 58: 108-17.
2. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology 2002; 36: 451-5.
3. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region. BMJ 1999; 319: 1541.
4. Benichou C. Report of an International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. J Hepatol 1990; 11: 272-6.
5. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez C, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. Hepatology 2001; 33: 123-30.
6. Ibáñez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR, the Grup d'Estudi Multicentric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). J Hepatol 2002; 37: 592-600.
7. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodríguez. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 71-80.
8. Andrade RJ, Lucena MI, Alonso A et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. Hepatology 2004; 39: 1603-12.