

## Mesa redonda 2: ponencia 3

### HEPATOTOXICIDAD AGUDA GRAVE: RESULTADOS DE UN ESTUDIO CASO-POBLACIÓN

LUISA IBÁÑEZ

**Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Valle de Hebrón. Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología, Universidad Autónoma de Barcelona. Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Barcelona**

#### Introducción y objetivos

La patología hepática aguda de etiología no infecciosa, obstructiva o metabólica es poco frecuente, pero tiene importancia por su posible relación con medicamentos. De hecho, este tipo de patología es uno de los motivos frecuentes de retirada de medicamentos tras su comercialización.<sup>1</sup> Su incidencia ha sido estimada en varios estudios farmacoepidemiológicos, realizados a partir de bases de datos y con criterios diagnósticos variados, estimándose su valor entre 22 y 658 casos por millón de habitantes y año.<sup>2-6</sup> Sin embargo existen pocos datos publicados acerca del riesgo asociado a fármacos<sup>6,7</sup> así como de su mortalidad y letalidad.

Se realizó este estudio con el objetivo de obtener datos sobre la incidencia, letalidad y mortalidad de la hepatopatía aguda grave de etiología no infecciosa, obstructiva o metabólica en nuestro medio, así como el riesgo asociado a diferentes medicamentos.

#### Métodos

Se constituyó una red de 12 hospitales que cubrían una población de  $2,7 \times 10^6$  habitantes de edad igual o superior a 15 años. Estos hospitales se consideran de referencia para los casos de hepatitis en el área de estudio. Se recogieron los casos de lesión hepática aguda definidos según los criterios del estudio desde el 1 de enero de 1993 hasta el 31 de diciembre de 1999. Se incluyeron todos aquellos pacientes con elevaciones agudas de la enzima alaninoaminotransferasa (ALT) de 5 veces como mínimo el límite superior de la normalidad y/o un aumento de fosfatasas alcalinas (FA) de como mínimo 2 veces el límite superior de la normalidad, siempre y cuando la bilirrubina fuera igual o superior a 3 mg/dl y los marcadores víricos de hepatitis hubieran resultado negativos. La ecografía abdominal era necesaria para la evaluación de los pacientes. Se excluyeron los pacientes que presentaban otras patologías que explicaran la lesión hepática.

Se entrevistó a todos los pacientes que cumplían estos criterios mediante un cuestionario estructurado, después de obtener el consentimiento informado. El cuestionario incluía datos sobre sintomatología clínica, analíticos y de exposición detallada a medicamentos hasta los 3 meses previos a su hospitalización. Se siguieron los pacientes hasta su muerte o recuperación. En los casos en que no se pudo entrevistar al enfermo se recogieron los datos de la historia clínica. Los investigadores de los centros participantes revisaron anualmente todos los casos para confirmar su inclusión definitiva, sin conocimiento de la exposición farmacológica.

## Mesa redonda 2: ponencia 3

Se consideró como exposición farmacológica compatible con la lesión hepática toda exposición a medicamentos ocurrida durante los 15 días previos al inicio de los síntomas hepáticos (patrón hepatocelular) o 30 días (patrón colestásico o mixto).<sup>8</sup>

Una vez se determinó la inclusión definitiva de los pacientes en el estudio, los investigadores de los centros participantes evaluaron cada caso a fin de atribuir un fármaco causante de la lesión hepática. Se seleccionó como fármaco causal el que obtuvo un mayor grado de acuerdo entre los investigadores.<sup>9</sup>

Los fármacos para los que se realizó la estimación de riesgo fueron por un lado los que contaban con tres o más exposiciones en un mismo patrón, y por otro, aquellos atribuidos por los investigadores como mínimo en dos casos, siempre y cuando presentaran tres exposiciones en cualquiera de dichos patrones.

Se estimó el riesgo relativo mediante una metodología caso-población que relacionó la incidencia de lesión hepática entre la población expuesta al fármaco de interés con su incidencia entre la población no expuesta a dicho fármaco. Para la estimación de la población expuesta y no expuesta se utilizaron datos de consumo en el área de Barcelona procedentes del Sistema Nacional de Salud y de IMS y correspondientes al periodo de estudio.

## Resultados

Se incluyeron en el periodo de estudio 126 casos de lesión hepática aguda grave de un total de 415 pacientes identificados (30,4%). La mediana de edad de los casos fue de 61 años (mín 17, máx 91), y 63 (50%) fueron mujeres. La población total seguida durante el periodo de estudio fue de  $16.9 \times 10^6$  personas-año. La incidencia de lesión hepática aguda grave en el área de estudio fue estimada en 7,15 por millón de habitantes de edad igual o superior a 15 años y por año (95% IC, 5,96-8,52).

Tras un seguimiento de 3 meses, 16 pacientes murieron y 5 fueron trasplantados. La letalidad a los 3 meses fue del 12,70% (95% IC 7,26-20,62) y la mortalidad 1,08 por millón de personas-año (95% IC 0,65-1,68). No se observaron diferencias en cuanto a la letalidad entre los diversos patrones de lesión hepática.

El patrón de la lesión fue hepatocelular en 68 casos (53,97%), colestásico en 35 (27,77%) y mixto en 23 (18,25%). La incidencia de la lesión hepatocelular (3,86 por millón y año) fue significativamente superior a la de patrón colestásico (1,99 por millón y año). La incidencia de lesión mixta fue de 1,31 por millón y año. La incidencia aumentaba con la edad, siendo máxima en los mayores de 75 años.

En la tabla que se presenta a continuación se ofrecen las estimaciones de riesgo crudo superiores a 10 halladas con la metodología caso-población.

## Mesa redonda 2: ponencia 3

Grupo Terapéutico/Fármaco	Nº casos expuestos	RR crudo	IC 95%
<u>Antibióticos</u>			
Isoniazida <sup>a</sup>	8	828.22	(376.4-1620.2)
Isoniazida <sup>b</sup>	4	76.73	(24-189.5)
Ácido clavulánico	17	42.28	(24.6-69.1)
Eritromicina	3	28.17	(7.1-78.2)
<u>Sistema músculo-esquelético</u>			
Doxicam	3	92.57	(22.7-266.5)
Nimesulida	3	25.88	(6.4-72.7)
Alopurinol <sup>c</sup>	4	14.22	(4.5-35)
Indometacina	3	11.46	(2.9-31.8)
Diclofenac	13	11.17	(6-19.3)
<u>Tracto alimentario y metabolismo</u>			
Ebrotidina	4	45.64	(13.9-117.2)
Ranitidina	19	19.1	(11.4-30.6)
<u>Antiagregantes plaquetarios</u>			
Ticlopidina <sup>d</sup>	8	68.43	(31.1-133.7)
<u>Antipsicóticos</u>			
Clorpromazina	3	359.31	(90.3-997.5)
<u>Antiepilépticos</u>			
Fenitoina	3	16.38	(4.1-45.5)
<u>Antidepresivos</u>			
Amitriptilina	3	12.1	(3-33.6)
<u>Sistema cardio-vascular</u>			
Amiodarona <sup>c</sup>	3	14.34	(3.6-39.8)

<sup>a</sup> Isoniazida con rifampicina y pirazinamida. El riesgo asociado a pirazinamida es el mismo que el de isoniazida.

<sup>b</sup> Isoniazida: uso profiláctico.

<sup>c</sup> Pacientes mayores de 39 años.

<sup>d</sup> Pacientes mayores de 59 años.

## Conclusiones

La lesión hepática aguda y grave que no se asocia a un origen infeccioso, obstructivo o metabólico presenta una incidencia baja en nuestra área de estudio, que aumenta con la edad, siendo máxima en el grupo de edad igual o superior a 75 años. La letalidad a los 3 meses es similar en el patrón hepatocelular y colestásico. Los datos iniciales de estimación cruda del riesgo indican que varios fármacos cuya asociación a la lesión hepática ha sido descrita en diversas publicaciones médicas (isoniazida, ácido clavulánico, eritromicina, doxicam, nimesulida, ebrotidina, ticlopidina, clorpromacina) presentan un riesgo elevado. Se debe realizar un segundo análisis que tenga en cuenta en las estimaciones individuales del riesgo otras variables como son las exposiciones concomitantes a fármacos de hepatotoxicidad reconocida.

## Bibliografía

1. Bakke OM, Manocchia MA, de Abajo F, Kaitin K, 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. Carson JL, Duff A, Strom BL. Drug-induced acute liver disease. Pharmacoepidemiol Drug Safety 1993; 2:19-22.
3. Walker AM, Cavanaugh RJ. The occurrence of new hepatic disorders in a defined population. Post Marketing Surveillance 1992; 6:107-17.

## Mesa redonda 2: ponencia 3

---

4. Duh MS, Walker AM, Kronlund KH. Descriptive epidemiology of acute liver enzyme abnormalities in the general population of central Massachusetts. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1999;8: 275-83.
5. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR and the GEMHBA. Prospective surveillance of acute liver disease unrelated to infectious, obstructive or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002; 37: 592-600.
6. De Abajo F, 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.
7. Stricker B. Epidemiology of drug-induced hepatic injury. In Stricker B, ed. *Drug-induced hepatic injury. Drug induced disorders*, Vol.5 Amsterdam: Elsevier, 1992, 15-21.
8. International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1990; 11: 272-6.
9. Sabaté M, Pérez E, Vidal X, Ibáñez L, Xiol X, Solà R, et al. Atribución de causalidad a fármacos en pacientes con patología hepática aguda grave: Concordancia entre clínicos. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 112.